

OPCIONES FRENTE A LA DEPRESIÓN RESISTENTE

Lola Saiz González, Iñigo Alberdi Páramo y Beatriz Serván Rendón-Luna
Hospital Clínico San Carlos. IdiSSC.

Universidad Complutense de Madrid



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID



- **CONFLICTO DE INTERÉS**

- Lola Saiz González ha participado como conferenciante o experto en los últimos 5 años para Otsuka y Janssen.
- Iñigo Alberdi Páramo no declara conflicto de interés.
- Beatriz Serván Rendon –Luna no declara conflicto de interés .



INTRODUCCIÓN

¿Por qué es importante el abordaje de la depresión resistente?

Conceptualización de la Depresión Resistente.

La falsa resistencia.

Modelo dimensional de la depresión “difícil de tratar”.

TRATAMIENTO

Algoritmo de Tratamiento

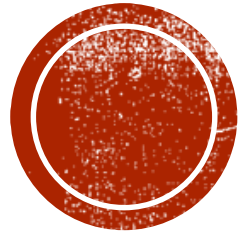
Optimización, Potenciación, Cambio de tratamiento

Psicoterapia y TEC

Terapias Biológicas.

INDICE





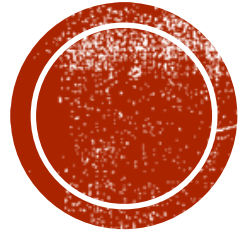
INTRODUCCIÓN



LA DEPRESIÓN RESISTENTE

- La depresión es una de las enfermedades más “tratables” en la medicina actual.
- El objetivo en el tratamiento de la depresión es la remisión completa.
- Remisión se definiría como la recuperación del funcionamiento psicosocial sin efectos residuales.
- Se habla de depresión resistente a la depresión que no responde a las estrategias de tratamiento habituales.
- A pesar de los múltiples progresos en farmacología antidepressiva, no hay datos de mejoría en la eficacia de los antidepressivos.
- Gran avance en la tolerabilidad a distintos niveles y un variado arsenal terapéutico con eficacia estadísticamente significativa y distintas dianas farmacológicas.





¿A QUÉ LLAMAMOS DEPRESIÓN RESISTENTE?

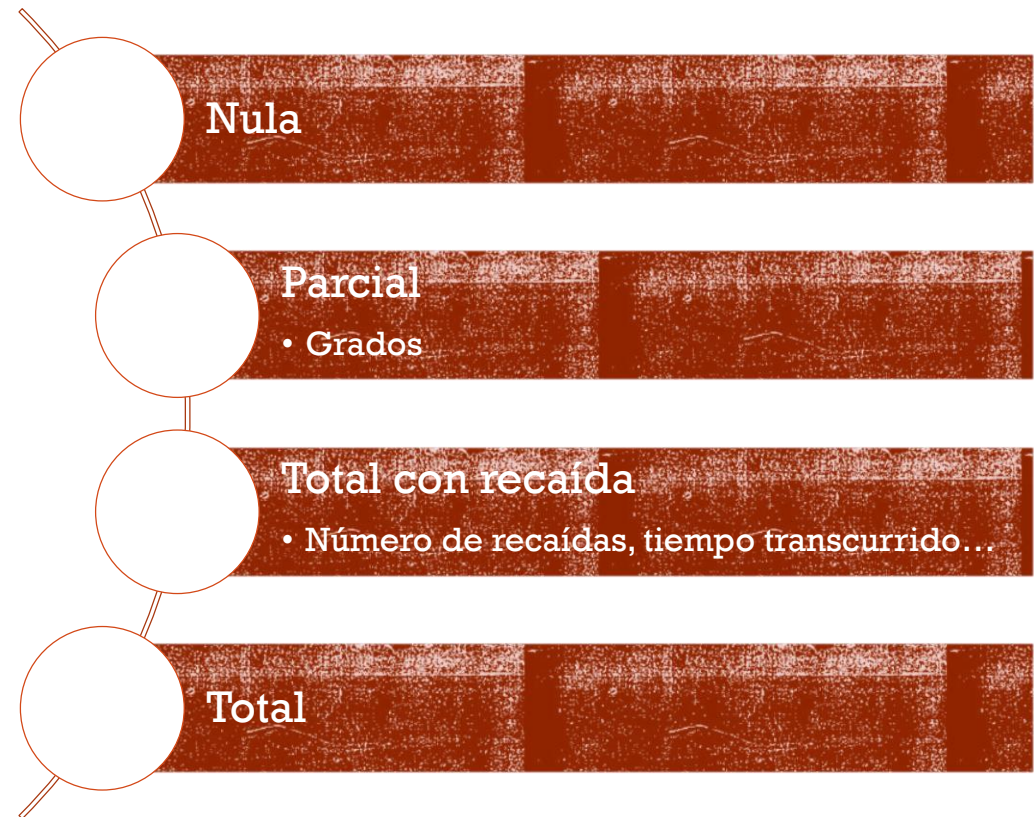
Conceptualización de la Depresión Resistente

Definición

Estadíaaje

DEPRESIÓN RESISTENTE SEGÚN...

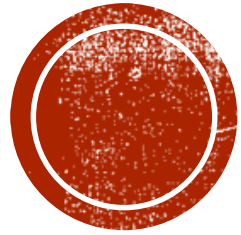
- Cuántos intentos de tratamiento.
- Cuántos tipos de tratamientos.
- A qué llamamos respuesta.
- Respuesta, recaída, remisión, según escalas.
- Factores implicados.
- Cuánto tiempo de tratamiento.
- GRADIENTE. Estadiaje



LA DEPRESIÓN RESISTENTE

- La depresión resistente es aquélla en que existe una respuesta insuficiente a pesar de la utilización de una estrategia farmacológica adecuada.
- Además, una estrategia farmacológica adecuada implica la utilización de tratamiento antidepresivo a la dosis eficaz durante tiempo suficiente.
- Tampoco es claro si es necesario el fracaso de varios intentos farmacológicos para definir depresión resistente o si, por el contrario uno solo sería suficiente para ello se definen grados de resistencia .
- Típicamente definido como un 50% o más de mejoría de la puntuación respecto al nivel basal en la escala de Hamilton para depresión (HAM-D)
- El consenso actual sitúa a la depresión resistente para un abordaje práctico en aquella que ha sido tratada con dos estrategias apropiadas de antidepresivos diferentes en dosis y tiempo adecuado y que no ha remitido.





¿POR QUÉ ES IMPORTANTE?

Magnitud del Problema.

Depresión Resistente en Cifras

Las consecuencias de la Depresión Resistente

LA DEPRESIÓN RESISTENTE EN CIFRAS

- A pesar de los avances farmacológicos aún son muchos los pacientes que no responden al tratamiento antidepresivo o lo hacen de forma parcial. Los datos son dispares dificultados por la propia conceptualización de la resistencia y la falta de respuesta.
- Se estima que solo el 50-70% de los pacientes responden al tratamiento antidepresivo inicial según el estudio STAR-D* . En el sólo un tercio de los pacientes presentan remisión con un tratamiento antidepresivo y la tasa acumulada de remisión tras cuatro intentos con tratamiento antidepresivo se sitúa en torno al 67%.
- 15% por ciento de los casos no responden significativamente a varios intentos farmacológicos y psicoterapéuticos

Berlim MT, Fleck MP, Turecki GG. Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: An overview. Annals of Medicine 2008

*Rush AJ et, Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR*D report. al Am J Psychiatry*



CONSECUENCIAS DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

- La depresión es un problema de Salud de primera magnitud que afecta a unas 300 millones de personas en el mundo y produce una enorme morbilidad y discapacidad además riesgo aumentado de mortalidad por suicidio.

Navío Acosta M, Pérez-Solá V. Libro Blanco de la Depresión y el Suicidio 2020

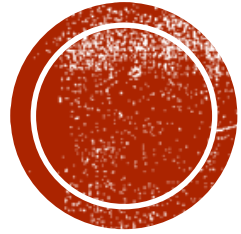
- En los pacientes depresivos que cumplen criterio de resistencia existe :
- Mayor afectación por la enfermedad con afectación funcional más importante, mayor morbilidad y costes económicos incrementados.

Russell JM et al The cost consequences of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry 2004; Mrazek DA et al . A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. Psychiatr Serv 2014; Goh KK et al, Therapeutic Strategies for Treatment-resistant Depression: State of the Art and Future Perspectives. Current Pharmaceutical Design 2020

- Mayores incidencias de intentos de suicidio y suicidio consumado.

Bergfeld IO et al . Treatment-resistant depression and suicidality. J Affect Disord 2018; GBD 2017 DALYs and Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 333 diseases and injuries and health for 195 countries and territories, 1990-2016: a systematic analysis for the global burden of disease study 2





¿ES ESTA DEPRESIÓN RESISTENTE? LA PSEUDORRESISTENCIA

Aparentes resistencias- Falsas resistencias

Dosis y tiempo, adherencia, diagnóstico adecuado, subtipos clínicos

Comorbilidades, factores psicosociales

VALORACIÓN DE LA DEPRESIÓN RESISTENTE

- En el caso de valorar una depresión como posiblemente resistente al tratamiento:
- Es necesario elaborar un plan personalizado y tener en cuenta de forma estructurada y ordenada en la HC una serie de aspectos:
 - Que el diagnóstico es correcto. Subtipos
 - Comorbilidades psiquiátricas o somáticas
 - Dosis y duración del tratamiento antidepresivo
 - Monitorización de efectos adversos
 - Valorar cumplimiento y adherencia al tratamiento
 - Problemas psicosociales

Error	Hallazgo en la muestra
Error 1. Fallo en diagnóstico y manejo de la depresión bipolar	>30%
Error 2. Fallo en el diagnóstico y manejo de la depresión psicótica	3%
Error 3. Fallo en el diagnóstico y abordaje de la depresión melancólica	>70%
Error 4. Fallo en el abordaje de una depresión no-melancólica como melancólica	
Error 5. No Diagnóstico de depresión secundaria	Comorbilidad en eje I
Error 6. Fallo en diagnosticar factores orgánicos	<10%

Adaptado de Parker GB, Malhi GS, Crawford JG, Thase ME . [Identifying "paradigm failures" contributing to treatment-resistant depression..](#)J Affect Disord. 2005

Berlim MT, Turecki G. What is the meaning of treatment resistant/refractory major depression (TRD)? A systematic review of current randomized trials. *Eur Neuropsychopharmacol* 2007

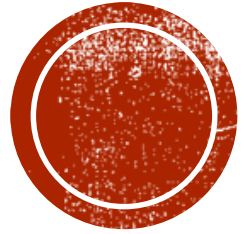
Berlim MT, Turecki G. Definition, assessment, and staging of treatment-resistant refractory major depression: a review of current concepts and methods. *Can J Psychiatry* 2007



CONCEPTOS CLAVE

- Diagnóstico acertado y preciso.
- Descartar otras causas para la depresión.
- Comorbilidad somática: tratamientos, abuso de sustancias, trastornos metabólicos, otros trastornos.
- Comorbilidades psiquiátricas: Los trastornos de ansiedad, abuso de sustancias o trastornos de personalidad empeoran la respuesta al tto y aumentan el riesgo de resistencias.
- Estresores psicosociales.
- Subtipo depresivo: depresión psicótica, depresión bipolar, depresión atípica, depresión melancólica, catatónica.
- Diagnóstico y tratamiento retardado empeora el pronóstico.
- Abordaje protocolizado y sistematizado, adaptado al paciente y su opinión.





¿QUÉ FACTORES FAVORECEN LA RESISTENCIA AL TRATAMIENTO?

Comorbilidad

Trastorno bipolar

Historia familiar de trastornos afectivos

Abuso en la infancia ...

Factores de riesgo clínicos y depresión resistente

Severidad de los síntomas

Riesgo de suicidio

Trastorno Bipolar

Síntomas melancólicos

Ansiedad comórbida

Falta de respuesta al primer tratamiento antidepresivo

No haber alcanzado remisión tras el episodio previo

Numerosos episodios depresivos a lo largo de la vida

Edad de inicio tardío (factores vasculares, más probabilidad de clínica psicótica y comorbilidad médica)

Cronicidad

Historia familiar de trastornos afectivos y de mala respuesta al tratamiento

Kautzky A et al . Clinical factors predicting treatment resistant depression: affirmative results from the European multicenter study. Acta Psychiatr Scand 2019

Bennabi D et al . Risk factors for treatment resistance in unipolar depression: a systematic review. J Affect Disord 2015



Factores de mal PRN DR



Review article

The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement

R.H. McAllister-Williams^{a,b,*}, C. Arango^c, P. Blier^d, K. Demyttenaere^e, P. Falkai^f, P. Gorwood^g, M. Hopwood^h, A. Javedⁱ, S. Kasper^j, G.S. Malhi^{k,l,m}, J.C. Soaresⁿ, E. Vieta^o, A.H. Young^p, A. Papadopoulos^q, A.J. Rush^{r,s,t}



En relación con el paciente

- Edad
- Historia familiar de trastornos afectivos
- Abuso
- Rasgos de personalidad
- Maltrato infantil (cualquiera, repetido)

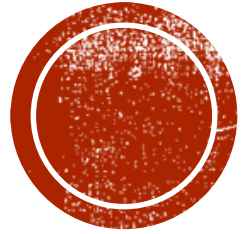
En relación con la enfermedad

- Abuso de sustancias
- Inicio temprano (infancia)
- Inicio tardío (más de 60)
- Episodios recurrentes
- Severidad
- Número de ingresos
- Riesgo de suicidio
- Comorbilidad médica
- distimia
- Comorbilidad: ansiedad
- Trastorno de pánico
- Fobia social
- Trastorno de personalidad
- T por estrés posttraumático
- Falta de remisión
- Anhedonia

- Falta de respuesta Primer antidepressivo
- Dosis subóptima
- Suspensión precoz del tratamiento
- Efectos secundarios
- Falta de adherencia
- Factores farmacocinéticos

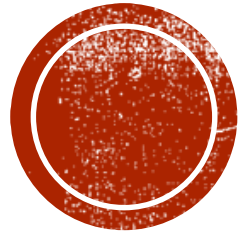
En relación con el tratamiento





TRATAMIENTO

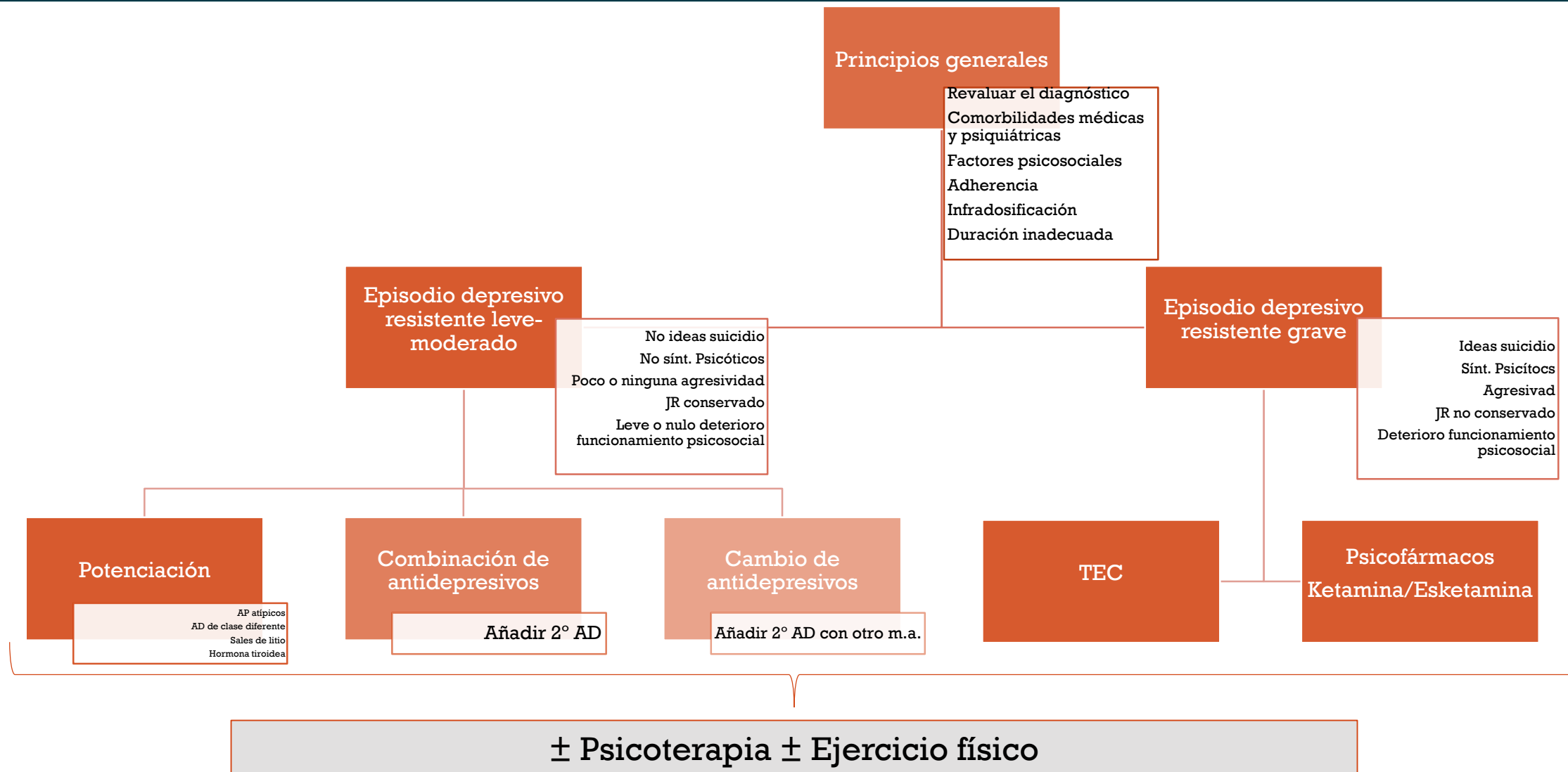




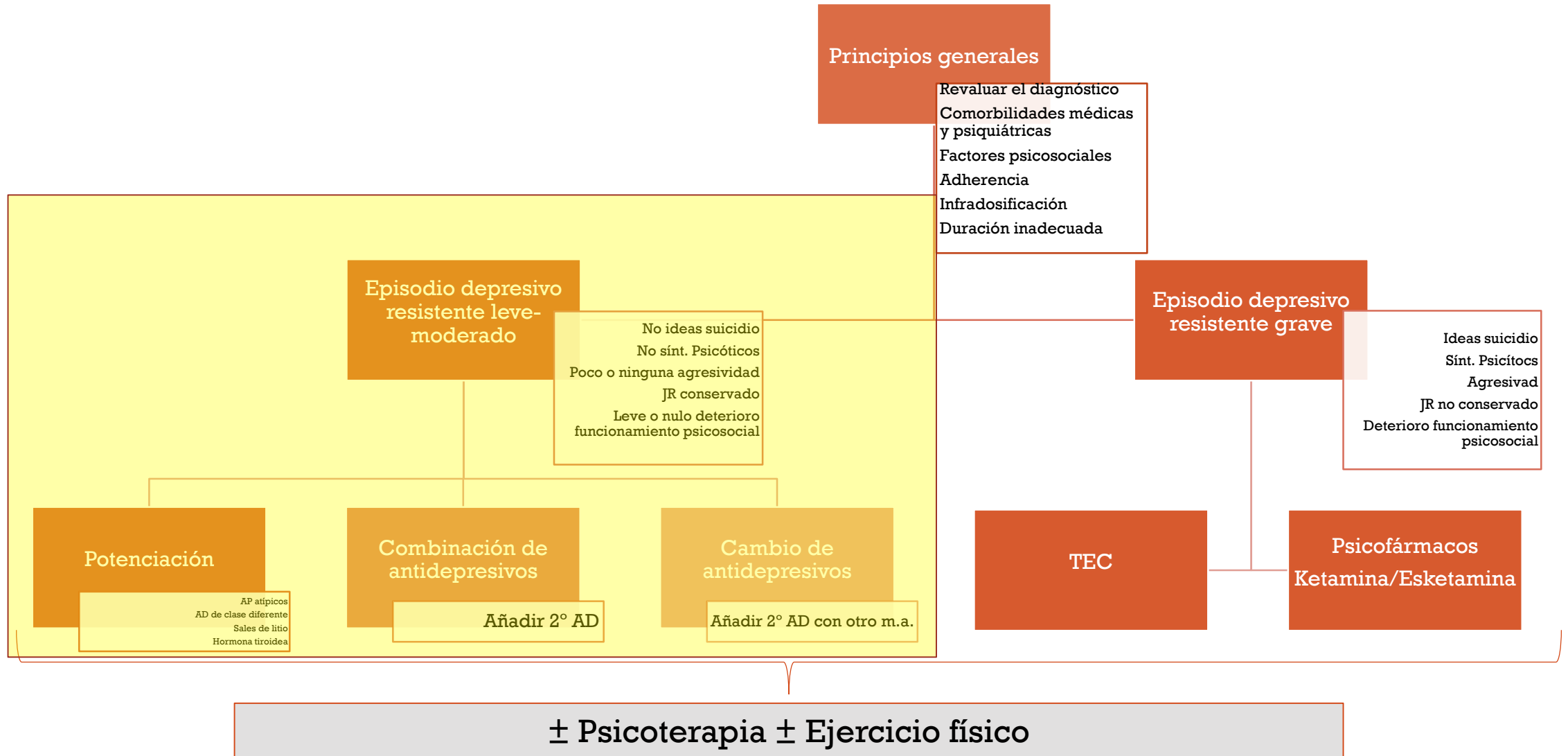
ESTRATEGIAS FARMACOLÓGICAS

Algoritmo para el manejo farmacológico

Propuesta de algoritmo de manejo en Depresión Resistente



Tratamiento farmacológico de la Depresión Resistente



Episodio depresivo resistente leve-moderado

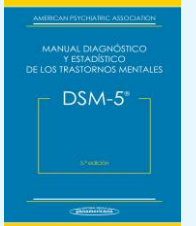
Definido por:

- Sin ideación o comportamiento suicida
- Sin síntomas psicóticos
- Poca o ninguna agresividad.
- Juicio de realidad conservado
- El deterioro del funcionamiento es leve

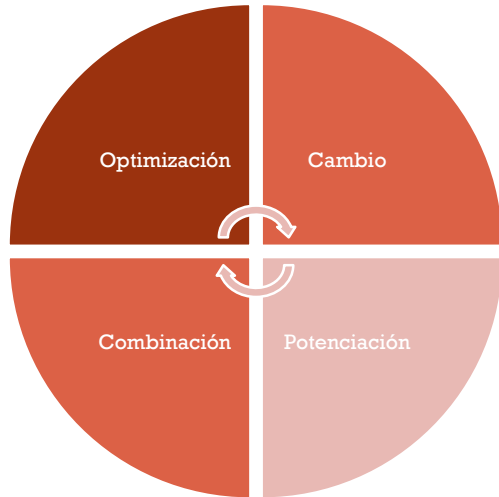
Otras formas de “categorizarlo”:

- PHQ-9 <20
- 5 a 7 de los 9 síntomas DSM-5

1. **Estado de ánimo deprimido** la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas
2. **Disminución importante del interés o el placer** por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de **peso** sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. **Insomnio o hipersomnias** casi todos los días.
5. **Agitación o retraso psicomotor** casi todos los días
6. **Fatiga o pérdida de energía** casi todos los días.
7. **Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva** o inapropiada casi todos los días
8. Disminución de la capacidad para pensar o **concentrarse**, o para tomar decisiones, casi todos los días
9. **Pensamientos de muerte recurrentes**



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto. ¿Por qué opción optamos?



CONTROVERSIA!

- **Toma de decisiones compartida** con los pacientes es importante.
- Los pacientes que se benefician parcialmente del AD inicial con pocos efectos adversos, generalmente prefieren la farmacoterapia complementaria en lugar de cambiar. Por el contrario, los que experimentan efectos adversos, prefieren cambio inicial (Wisniewski et al., 2007).
- Para los pacientes con DR que aumentan AD con un segundo fármaco y no responden, no está claro cuántos ensayos de terapia complementaria se deben administrar antes de cambiar el AD. Por lo general, proporcionamos de **uno a tres ciclos** de aumento antes de cambiar el AD. Cuando se cambia el AD normalmente continuamos con el fármaco adyuvante actual, según el principio de hacer solo un cambio a la vez (Thase and Connolly, 2020).
- El **cambio de AD es a menudo preferible** a la potenciación para la DR porque la adherencia puede ser mejor con la monoterapia que con el tratamiento combinado. Además, la monoterapia puede costar menos y presenta menos riesgos de interacciones medicamentosas en pacientes que toman medicamentos para otras patologías (Kini and Michael Ho, 2018).



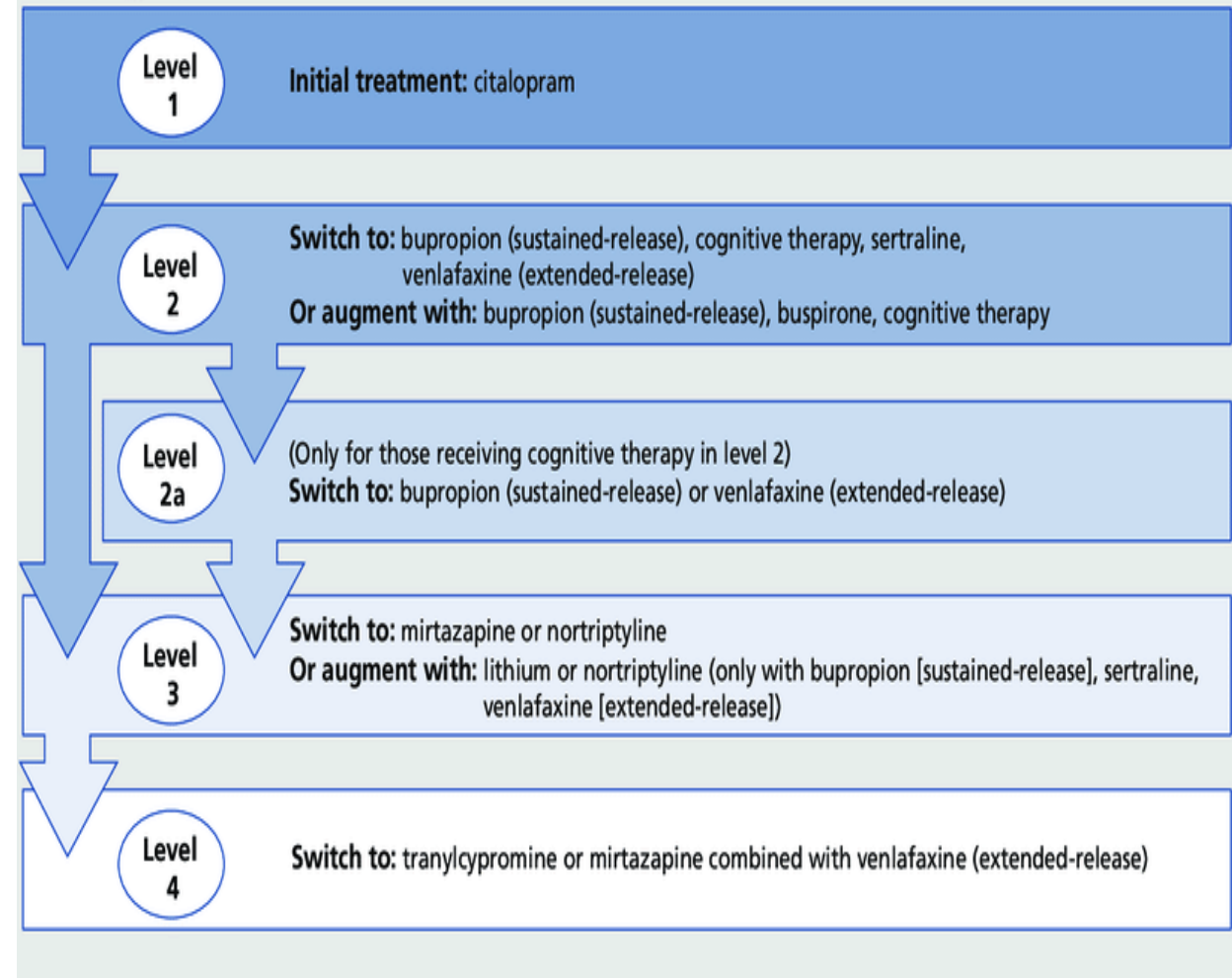
Eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos. Estudio STAR*D Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

- No obstante, aunque monoterapia menos efectos secundarios,... La **incidencia general de efectos secundarios relevantes para cada grupo fue similar**. Ejemplo STAR*D

- Estudio prospectivo
- **Remisión de los síntomas** como su principal objetivo a valorar.
- **N=3671** pacientes ambulatorios con **depresión mayor unipolar** que mejoraron después del tratamiento con farmacoterapia y/o psicoterapia y fueron seguidos posteriormente durante un máximo de 12 meses

- En el **estadio 1**, 2786 sujetos recibieron **citalopram** (dosis media de 41,8 mg/día) durante 14 semanas; se observó remisión en el 28% (respuesta [reducción del 50% en la puntuación de los síntomas] en el 47%)
- Los sujetos que no remitieron fueron incluidos en el estudio continuo de tratamientos secuenciales

STAR*D Algorithm



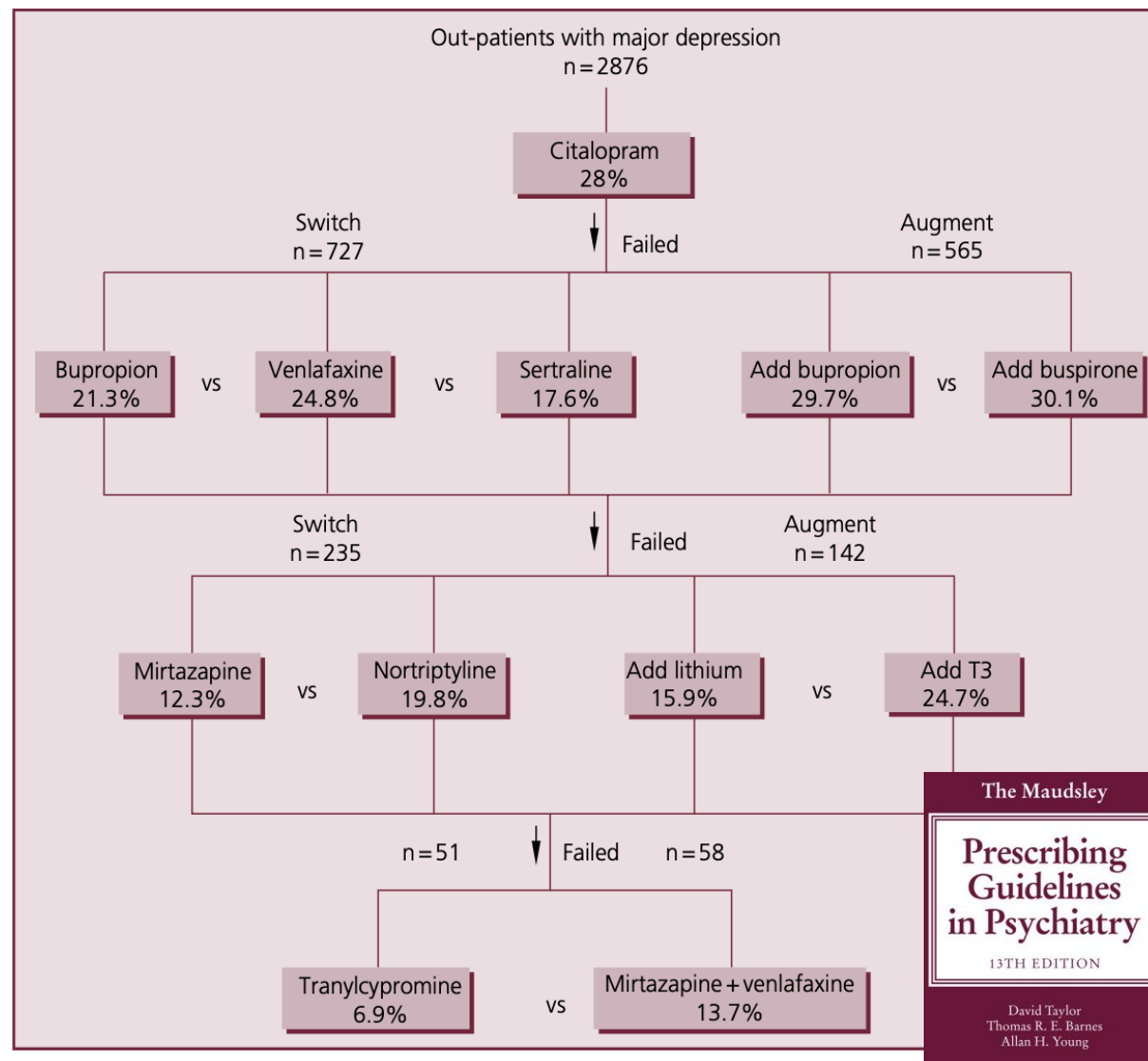
- Hansen, R.A., Dusetzina, S.B., Ellis, A.R., Stürmer, T., Farley, J.F., Gaynes, B.N., 2012. Risk of adverse events in treatment-resistant depression: Propensity-score-matched comparison of antidepressant augment and switch strategies. *Gen. Hosp. Psychiatry* 34, 192–200.
- Parikh, Rajesh & Lebowitz, Barry. (2004). Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues in clinical neuroscience*. 6. 53-60. (ALGORITMO)
- Trivedi M.H. Et al. 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40.



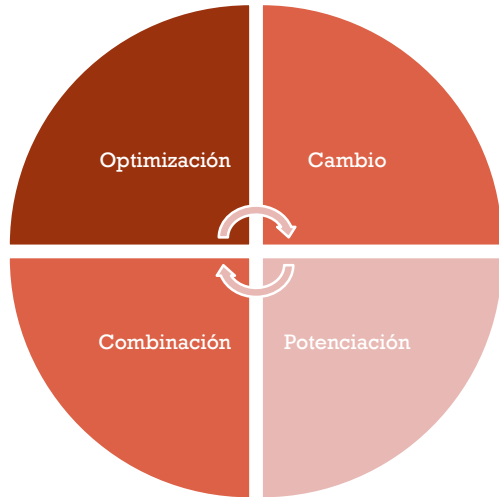
Eficacia y tolerabilidad de los antidepresivos. Estudio STAR*D Sequenced Treatment Alternatives to Relieve Depression

- Aproximadamente, **1/3 de los pacientes no responden** al primer antidepresivo que se prescribe.
- Las **opciones** de este grupo incluyen:
 - Aumento de la dosis
 - Cambio a un fármaco diferente
 - Estrategias de aumento añadiendo potenciadores
- Una pequeña proporción de quienes no responden, lo harán con cada cambio de tratamiento, con tamaños del efecto modestos y sin describirse una diferencia clara en la efectividad entre las estrategias.

- STAR*D demostró que el tratamiento de la depresión refractaria requiere un **enfoque flexible** y que la farmacología o los tratamientos previos **no pueden predecir fácilmente la respuesta** a una opción de tratamiento en particular.
- El programa estableció el **aumento de dosis + bupropión y bupirona** como opciones válidas y expone el uso de **T3** y de **nortriptilina** como estrategias a valorar.
- También confirmó la seguridad y (en menor medida) la eficacia de la combinación de **mirtazapina y venlafaxina**.



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto. ¿Por qué opción optamos?

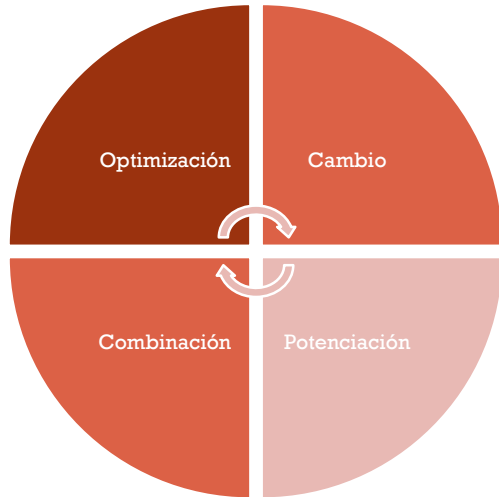


CONTROVERSIA!

- **No hay una clara evidencia.**
 - Para los pacientes con depresión resistente al tratamiento, múltiples guías de práctica sugieren una **potenciación** o un **cambio de antidepresivo**:
- **NICE.** National Institute for Health & Clinical Excellence. The Treatment and Management of Depression in Adults. National Clinical Practice Guideline 90, 2010.
 - Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (**CANMAT**) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. Can J Psychiatry 2016; 61:540.
 - Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical practice recommendations for depression. **Acta Psychiatr Scand** Suppl 2009; :8.
 - Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. **Acta Psychiatr Scand** 2010; 121:180.
 - Cleare A, Pariante CM, Young AH, et al. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 **British Association for Psychopharmacology guidelines**. J Psychopharmacol 2015; 29:459.
 - Guía **CADE**
 - **American Psychiatric Association:** Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010.

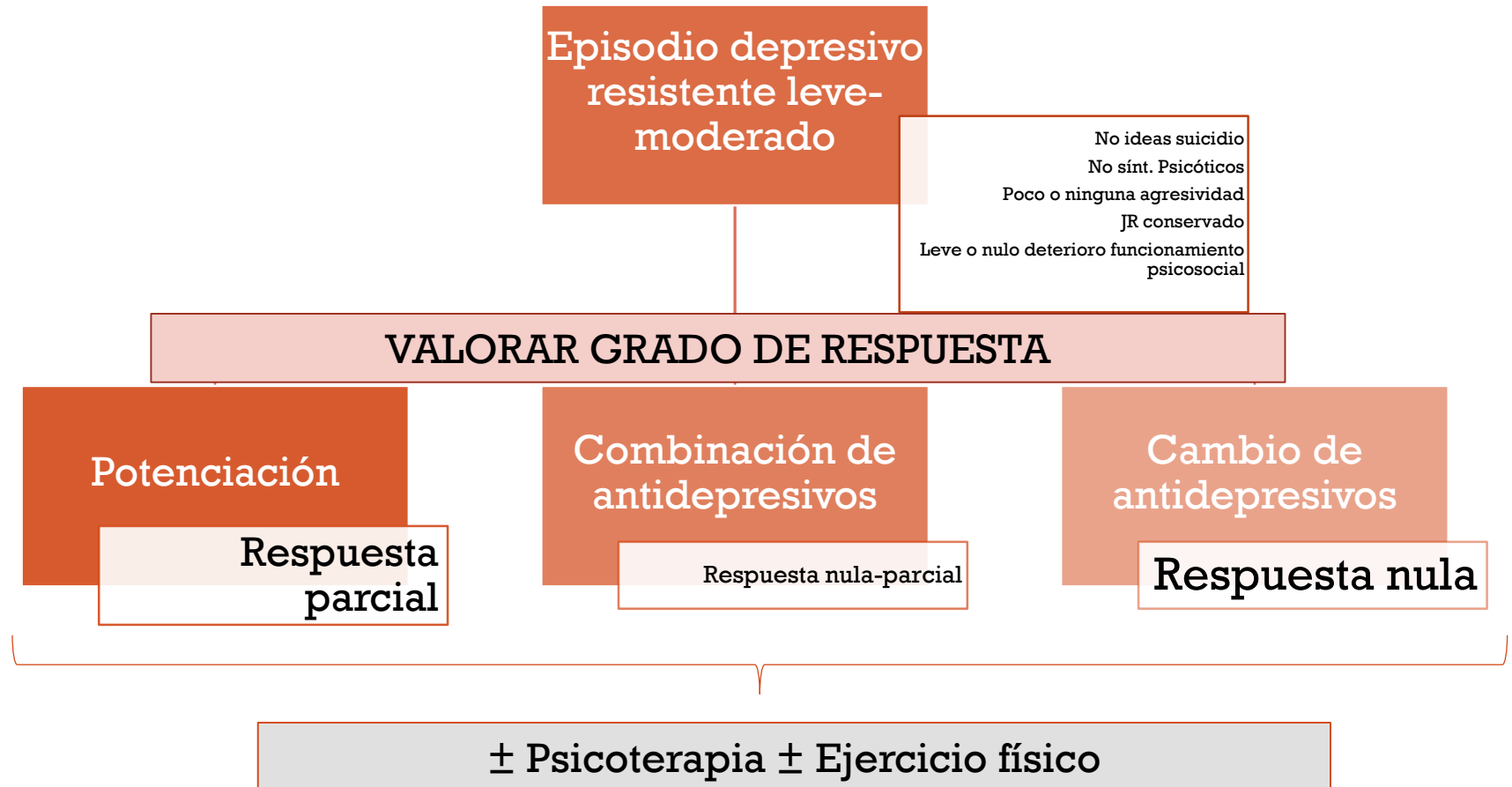


Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto. ¿Por qué opción optamos?



CONTROVERSIA!

- **No hay una clara evidencia.**
- Para los pacientes con depresión resistente al tratamiento, múltiples guías de práctica sugieren una **potenciación** o un **cambio de antidepresivo**:



Connolly, K.R., Thase, M.E., 2011. If at first you don't succeed a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*.
Kennedy, S.H., et al. 2016. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 clinical guidelines for the management of adults with major depressive disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can. J. Psychiatry*.
Pérez Sola, V., Puigdemont, D., Mora, L., Álvarez, P., De Diego, F.J., 2019. Depresión mayor unipolar y resistencia al tratamiento, in: *Depresiones Bipolares y Unipolares. Qué Hacer En Los Pacientes Que No Responden Suficientemente a Los Tratamientos Habituales*. Editorial Médica Panamericana, pp. 13-32.



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto Combinación de antidepresivos

- Si la **respuesta es entre nula y parcial/mínima**: Añadir un 2º AD buscando sinergias en función del mecanismo de acción de los fármacos y de los síntomas diana residuales.
- **Henssler et al., 2016**:
 - Un metanálisis de 18 ECA comparó la terapia de combinación de AD con la monoterapia en 1643 pacientes con trastornos depresivos
 - En algunos ensayos, la terapia combinada se administró desde el principio como tratamiento inicial, y en otros ensayos, se añadió el segundo AD después de la falta de respuesta a la monoterapia inicial
 - La mejoría fue mayor con la terapia combinada y el beneficio clínico fue de pequeño a moderado.

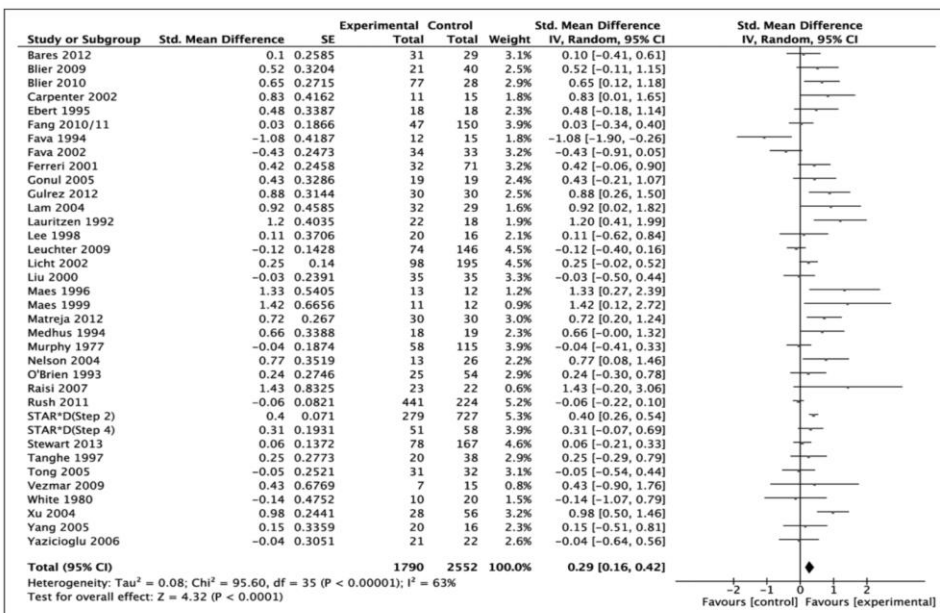


Figure 2. Primary outcome: treatment effect as measured in standardized mean difference weighted according to random effects analysis.

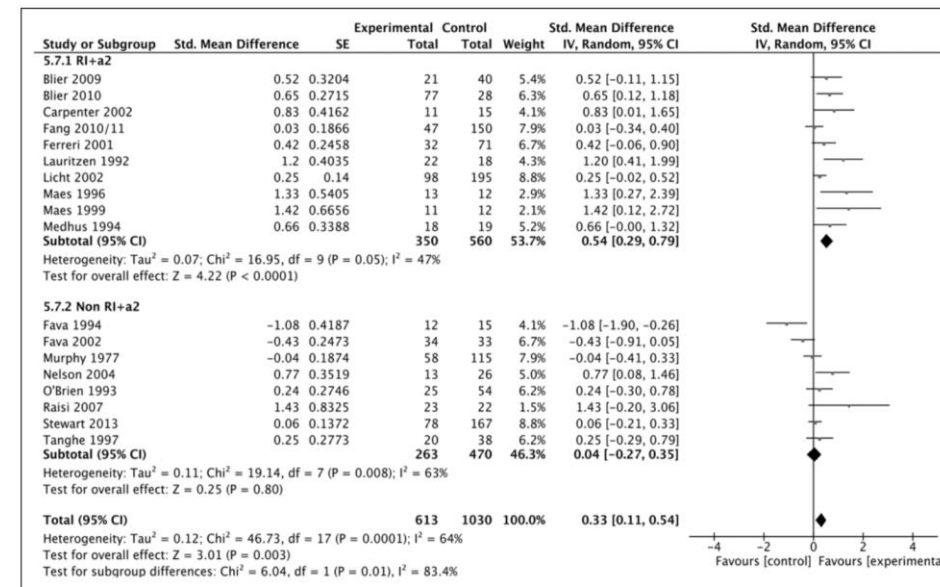


Figure 3. Primary outcome: treatment effect as measured in standardized mean difference (SMD) subgroup analysis: RI+α2 versus other pharmacologic combinations. Randomized, double-blind trials only weighted according to random effects analysis.

Combining antidepressants in acute treatment of depression: A Meta-Analysis of 38 Studies Including 4511 Patients
 Jonathan Henssler, MD^{1,2}, Tom Beher, MD^{3,4,*}, and Christopher Baethge, MD¹
 *The Canadian Journal of Psychiatry / Le Journal Canadien de Psychiatrie / 13 June 2016, Vol 61(6) 29-43
 © The Author(s) 2016
 Report and reprints: www.cjpp.com
 DOI: 10.1177/0891913316651901
 http://jcp.sagepub.com
 SAGE



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto: Combinación de antidepresivos

Grupo	Fármaco	Inhibición de la recaptación			Antagonismo receptor				
		NA	5HT	DA	α -1	α -2	AC	H1	5HT2
ADT	Amitriptilina	+++	++++	-	+++		+++	+++++	+++
	Clomipramina	+++	+++++	-	+++		+++	+++	++
	Doxepina	+++	+++	-	+++		++	+++++	
	Imipramina	+++	+++++	-	++		++	++++	+
	Nortriptilina	+++	+	-	+		+	++++	+
	Trimipramina	++	+	+	++		+++	+++++	+++
Atípicos o 2ª generación	Maprotilina	+++			+	++	++		++
	Mianserina					+++	+	+	+
	Trazodona		++		+++	+	-	-	++
ISRS	Citalopram	-	++++	-	+		-	+	-
	Escitalopram	-	+++++	-			-	-	
	Fluoxetina	+	+++++	-	-		-	-	+
	Fluvoxamina	++	+++++	-	-		-	-	-
	Paroxetina	++	+++++	+	-		++	-	-
	Sertralina	+	+++++	+++	++		+	-	-
ISRN	Reboxetina	++++		-	-	-	-	-	-
IRDN	Bupropion	-	-	+	-	++	-	-	-
Duales	Duloxetina	++++	+++++	+	-		-	-	-
	Desvenlafaxina	+++	++++	-			-		
	Venlafaxina	+	++++	-	-		-	-	-
Otros	Mirtazapina	-	-	-	+	+++	+	+++++	+++
	Tianeptina	++	+++		-		+	-	+
	Vortioxetina	+	+	+			-	-	
	Agomelatina	+	-	+					++



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto: Cambio de antidepresivos

- Cambio a un **AD con otro mecanismo de acción**, seleccionando el fármaco según la sintomatología predominante.
- Los pacientes resistentes al tratamiento que no pueden tolerar una dosis adecuada del antidepresivo inicial deben inicialmente cambiar de antidepresivo.
- Para los pacientes resistentes al tratamiento que están cambiando de AD, generalmente **disminuimos gradualmente**, es decir, disminuimos y discontinuamos el medicamento fallido durante una o dos semanas al mismo tiempo que se inicia y se titula otro AD.
- El medicamento “fallido” generalmente se reduce gradualmente en la misma cantidad para cada disminución de la dosis. Por ejemplo, la venlafaxina de liberación prolongada de 225 mg por día se reduce de 37,5 a 75 mg por día cada uno a tres días.

Si se utiliza la reducción progresiva cruzada para los cambios de antidepresivos, los médicos deben conocer los **perfiles de efectos secundarios superpuestos (TABLA)**, así como las posibles **interacciones fármaco-fármaco** como el síndrome serotoninérgico

- Hirschfeld, R.M.A., Montgomery, S.A., Aguglia, E., Amore, M., Delgado, P.L., Gastpar, M., Hawley, C., Kasper, S., Linden, M., Massana, J., Mendlewicz, J., Möller, H.J., Nemeroff, C.B., Saiz, J., Such, P., Torta, R., Versiani, M., 2002. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: Current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry* 63, 826–837
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., Schene, A.H., 2006. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: A systematic review
- Thase, M., Connolly, R., 2020. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate



Cambio de antidepresivos: perfil de efectos secundarios

Grupo	Fármaco	Anticolinérgicos	Nauseas y/o vómitos	Sedación	Hipotensión ortostática	Prolongación de QT	Toxicidad gastrointestinal	Incremento ponderal	Disfunción sexual
ADT	Amitriptilina	++++	++	++++	+++	+++	+	++++	++++
	Clomipramina	+++	+++	+++	++	++	+	++++	++++
	Doxepina	+++	++	+++	+	+++	-	++++	++
	Imipramina	+++	++	++	++	+++	+	++++	++
	Nortriptilina	++	++	+	+	+++	-	+	+
Atípicos	Maprotilina	++	+	+++	++	+++	-	++	+
	Trazodona	-	+	++++	++	++	++	+	+
ISRS	Citalopram	-	++	-	+	+	+	+	+++
	Escitalopram	-	++	-	+	+	+	+	+++
	Fluoxetina	-	++	-	+	+	+	+	+++
	Fluvoxamina	-	+++	+	+	-	++	+	+++
	Paroxetina	+	++	+	++	-	+	++	++++
	Sertralina	-	++	-	+	-	++	+	+++
Duales	Duloxetina	-	++	-	-	-	++	+	++
	Desvenlafaxina	-	++	-	-	-	++	+	+
	Venlafaxina	-	+++	+	-	+	++	+	+++
Agomelatina		-	+	+	-	-	+	-	-
Bupropion		-	++	-	-	+	+	-	-
Mirtazapina		+	-	++++	+	+	-	++++	-
Tianeptina		+	-	+	-	-	+	-	-
Vortioxetina		-	++	-	+	-	++	-	+

FACTORES PARA ELEGIR UN ANTIDEPRESIVO

Seguridad

Perfil de efectos secundarios

Síntomas depresivos específicos

Enfermedades comórbidas

Medicamentos concurrentes y posibles interacciones farmacológicas

Facilidad de uso (ej. frecuencia de administración)

Preferencias o expectativas del paciente

Coste

Respuesta del paciente previa

Antecedentes familiares de respuesta a los antidepresivos



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto: Potenciación

- **Fármaco + psicoterapia + ejercicio** siempre que se pueda (Malhi and Mann, 2018)
- Siempre tener en cuenta **preferencia del paciente**, dado que no hay clara superioridad entre ellas (Strawbridge et al., 2019)
- Interacciones farmacológicas no suele ser un problema. Se recomienda uso de aplicaciones/webs para interacciones

¿QUÉ FÁRMACO ELEGIMOS?

Review

Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis[†]

Rebecca Strawbridge, Ben Carter, Lindsey Marwood, Borwin Bandelow, Dimosthenis Tsapekos, Viktoriya L. Nikolova, Rachael Taylor, Tim Mantingh, Valeria de Angel, Fiona Patrick, Anthony J. Cleare and Allan H. Young

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2019)
214, 42-51. doi: 10.1192/bjp.2018.233



- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. Lancet
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Bandelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V.L., Taylor, R., Mantingh, T., De Angel, V., Patrick, F., Cleare, A.J., Young, A.H., 2019. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. Br. J. Psychiatry



Augmentation therapies for treatment-resistant depression: systematic review and meta-analysis[†]

Rebecca Strawbridge, Ben Carter, Lindsey Marwood, Borwin Bandelow, Dimosthenis Tsapekos, Viktoriya L. Nikolova, Rachael Taylor, Tim Mantingh, Valeria de Angel, Fiona Patrick, Anthony J. Cleare and Allan H. Young

Table 2 Results of meta-analyses assessing primary outcome

Outcome	Intervention	k	n	ES	s.e.	95% CI	Heterogeneity (I ²)
Pharmacological		23	2965	1.19	0.05	1.08–1.30	64.6
Mood stabilisers	All	6	260	1.12	0.10	0.92–1.31	23.6
	Lithium	3	157	1.00	0.10	0.81–1.20	0.0
	Lamotrigine	2	64	1.13	0.17	0.79–1.47	0.0
	Sodium valproate	1	39	1.64	0.25	1.16–2.12	n/a
Antipsychotics	All	10	1503	1.12	0.07	0.98–1.26	75.0
	Aripiprazole	4	655	1.33	0.05	1.23–1.44	0.0
	Brexpiprazole	2	638	0.96	0.06	0.85–1.06	17.3
	Ziprasidone	1	41	0.65	0.17	0.31–0.99	n/a
	Risperidone	1	45	1.15	0.19	0.77–1.53	n/a
	Quetiapine	1	114	1.05	0.12	0.82–1.28	n/a
	Olanzapine	1	10	0.98	0.38	0.22–1.73	n/a
NMDA targets	All	3	81	1.48	0.12	1.25–1.71	0.0
	Ketamine	1	47	1.47	0.13	1.22–1.72	n/a
	D-cycloserine	1	13	1.47	0.46	0.57–2.36	n/a
	Minocycline	1	21	1.54	0.29	0.97–2.11	n/a
Other mechanisms	All	4	1121	1.36	0.14	1.09–1.63	46.4
SARI	Trazodone	1	47	1.67	0.23	1.23–2.12	n/a
Anxiolytic	Buspirone	1	46	1.57	0.22	1.14–2.00	n/a
Thyroid	Thyroid hormone	1	48	1.15	0.19	0.79–1.52	n/a
Nicotinic	Dexmecamylamine	1	980	1.13	0.18	0.78–1.49	n/a
Pill placebo ^a		16	1552	0.78	0.07	0.66–0.91	68.8
Psychological therapies	All	3	276	1.43	0.23	0.50–2.36	95.3
	MBCT	1	67	0.99	0.21	0.58–2.41	n/a
	LTPP	1	67	0.59	0.13	0.33–0.85	n/a
	CBT	1	142	1.74	0.20	1.35–2.13	n/a
Psychological comparators	All	3	162	0.94	0.30	0.36–1.52	89.1
	TAU	2	98	0.77	0.37	0.06–1.49	88.0
	Active placebo	1	64	1.27	0.17	0.94–1.59	n/a
Short-term treatments (excluded from main analyses)	All	2	79	0.61	0.12	0.37–0.85	0.0
	Lithium	1	10	0.36	0.12	0.13–0.59	n/a
	Metyrapone	1	69	0.63	0.13	0.37–0.89	n/a

Results of meta-analyses assessing treatment effectiveness at a category, class and individual intervention level for studies with data available for meta-analyses without a high risk of bias accounting for therapeutic duration of interventions trialled (for results including high risk of bias and short-term durations, see Supplementary Table 3). Bold text indicates pooled effects of each treatment category. *k*, number of studies; *n*, number of participants; ES, effect size (Hedges' *g*); n/a, not applicable; NMDA, *N*-methyl-D-aspartate; SARI, serotonin antagonist and reuptake inhibitor; MBCT, mindfulness-based cognitive therapy; LTPP, long-term psychoanalytic psychotherapy; CBT, cognitive-behavioural therapy; TAU, treatment as usual. a. Pill placebo, without the two short-term studies whose active treatments had been excluded from their respective analyses, was as effective without these two studies (ES = 0.82, 95% CI 0.69–0.95) and as heterogeneous (I² = 68.3).

BJPsych

The British Journal of Psychiatry (2019)
214, 42–51. doi: 10.1192/bjp.2018.233

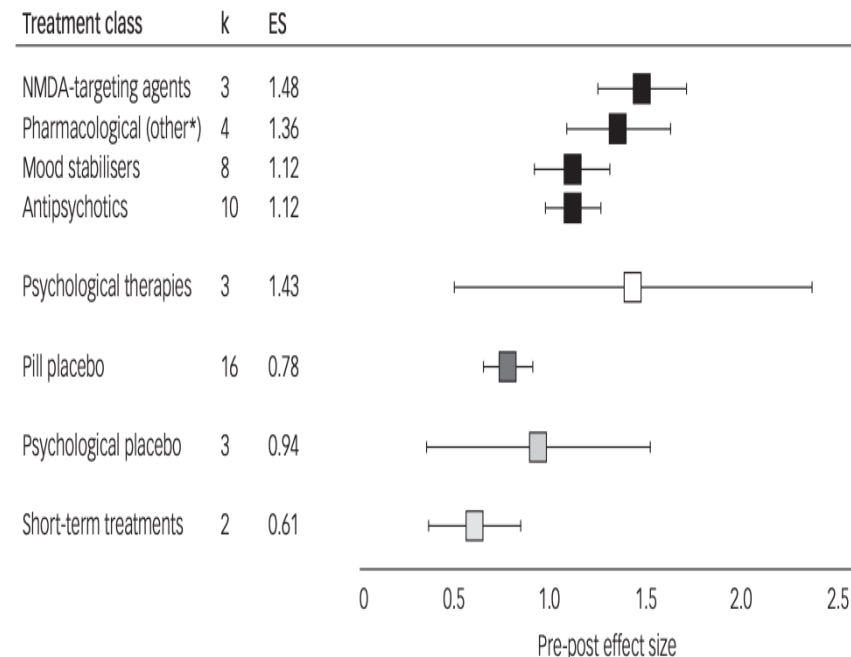


Fig. 2 Treatment effects by class. Augmentation treatments for treatment-resistant depression, pre-post effect size (Hedges' *g*) and 95% confidence intervals (see Supplementary Table 3 for values) are shown. *Pharmacological treatments categorised with mechanisms not akin to *N*-methyl-D-aspartate (NMDA) agents, mood stabilisers or antipsychotics: this comprised trazodone (serotonin antagonist and reuptake inhibitor), buspirone (anxiolytic), dexmecamylamine (nicotinic channel modulator) or thyroid hormone. *k*, number of studies; ES, effect size.



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto: Potenciación

- **Fármaco + psicoterapia + ejercicio** siempre que se pueda (Malhi and Mann, 2018)
- **¿Qué fármaco elegimos?** (Connolly and Thase, 2011; McLachlan, 2018; Mohamed et al., 2017)
 - Antipsicóticos de segunda generación.
 - Litio
 - Segundo antidepresivo de una clase diferente
 - Hormona tiroidea
- Razonable elegir entre las cuatro opciones porque en los pocos ensayos directos que compararon diferentes fármacos, la eficacia fue generalmente comparable, ejemplos:
 - **STAR*D** (Rush et al., 2009)
 - **Fang et al., 2011**: ECA de 8 semanas comparó paroxetina más risperidona, paroxetina más trazodona y paroxetina más hormona tiroidea en 140 pacientes resistentes al tratamiento y encontró que la remisión era estadísticamente comparable (27, 43 y 38% de los pacientes)
 - **Bauer et al., 2013**: Un ensayo aleatorizado abierto de 6 semanas comparó quetiapina adyuvante (dosis 300 mg por día) con litio en 450 pacientes resistentes al tratamiento; la remisión fue comparable (32 y 27%)

- Bauer, M., Dell'Osso, L., Kasper, S., Pitchot, W., Vansvik, E.D., Köhler, J., Jørgensen, L., Montgomery, S.A., 2013. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 151, 209–219
- Connolly, K.R., Thase, M.E., 2011. If at first you don't succeed a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs.*
- Fang, Y., Yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L., Yi, Z., Hong, W., Wang, Y., Jiang, K., Cui, X., Calabrese, J.R., Gao, K., 2011. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, bupirone, trazodone, or thyroid hormone in adult chinese patients with treatment-resistant major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 638–642.
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *Lancet*
- McLachlan, G., 2018. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ* 363, k5354.
- Mohamed et al., 2017. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 318, 132–145
- Rush, A.J., Warden, D., Wisniewski, S.R., Fava, M., Trivedi, M.H., Gaynes, B.N., Nierenberg, A.A., 2009. STAR*D. *CNS Drugs* 23, 627–647.

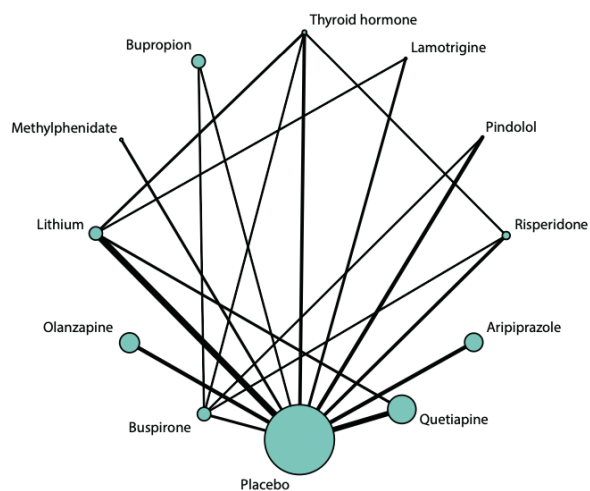


Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto: Potenciación

Zhou et al., 2015: metanálisis en red de 48 ECA (n > 6000 pacientes deprimidos)

- Evaluó la **eficacia de los agentes de potenciación** mediante el uso de resultados de comparaciones directas entre los fármacos (en ensayos comparativos), así como la comparación indirecta de fármacos, a través de su efecto relativo con un comparador común (típicamente placebo)
- La respuesta (reducción de los síntomas iniciales ≥ 50 por ciento) o la remisión se produjeron con mayor frecuencia con la adición de **aripiprazol, litio, olanzapina, quetiapina, risperidona u hormona tiroidea** (T3 o T4), en comparación con placebo; los beneficios de cada tratamiento activo fueron comparables.
- Sin embargo, la **interrupción del tratamiento debido a efectos secundarios** fue mayor con aripiprazol, litio, olanzapina y quetiapina, en comparación con placebo.

Figure 2. Network Plot of Eligible Comparisons for Primary Efficacy^a



^aLine width is proportional to the number of trials comparing each treatment pair. Nodal size is proportional to the number of randomized participants (sample size).

Figure 4. Network Meta-Analysis of Secondary Efficacy and Tolerability^a

ARI	2.90 (0.54–9.48)	20.60 (0.60–114.10)	3.65 (0.54–12.53)	1.39 (0.31–4.26)	0.97 (0.06–4.28)	0.95 (0.22–2.80)	5.75 (0.30–28.64)	0.84 (0.21–2.44)	1.28 (0.20–4.29)	4.34 (0.68–15.42)	2.51 (1.11–7.69)
1.17 (0.49–2.10)	BUP	9.56 (0.26–53.44)	1.68 (0.22–5.92)	0.65 (0.13–2.10)	0.44 (0.03–1.94)	0.44 (0.09–1.38)	2.67 (0.13–13.66)	0.39 (0.09–1.21)	0.59 (0.08–2.03)	2.03 (0.29–7.52)	1.10 (0.43–3.77)
1.03 (0.37–2.00)	0.90 (0.47–1.51)	BUS	0.98 (0.02–5.07)	0.37 (0.01–1.74)	0.26 (0.00–1.45)	0.26 (0.01–1.24)	1.66 (0.02–9.85)	0.23 (0.01–1.06)	0.31 (0.01–1.47)	1.11 (0.03–5.36)	0.16 (0.03–3.83)
1.40 (0.10–6.24)	1.30 (0.09–5.84)	1.54 (0.10–7.01)	LAM	0.57 (0.10–2.04)	0.40 (0.02–1.90)	0.39 (0.07–1.40)	2.39 (0.10–12.64)	0.35 (0.06–1.20)	0.53 (0.06–2.06)	1.81 (0.23–7.43)	0.87 (0.32–3.87)
1.31 (0.55–2.46)	1.21 (0.52–2.56)	1.43 (0.57–3.20)	2.47 (0.23–10.59)	LIT	0.83 (0.05–3.40)	0.83 (0.20–2.22)	5.07 (0.27–24.29)	0.68 (0.27–1.43)	1.10 (0.20–3.34)	3.29 (0.98–8.48)	2.30 (1.04–6.03)
0.61 (0.01–3.05)	0.58 (0.01–2.96)	0.69 (0.01–3.63)	1.32 (0.01–8.89)	0.52 (0.01–2.65)	MPD	2.60 (0.20–12.16)	15.07 (0.34–91.05)	2.28 (0.19–10.83)	3.42 (0.20–16.56)	11.70 (0.70–59.13)	3.34 (0.90–37.6)
1.07 (0.53–1.83)	1.00 (0.46–2.03)	1.19 (0.49–2.66)	2.22 (0.16–10.32)	0.90 (0.39–1.81)	54.17 (0.32–114.40)	OLZ	7.33 (0.40–35.90)	1.06 (0.30–2.81)	1.61 (0.28–5.08)	5.47 (0.95–18.50)	3.36 (1.60–8.61)
1.52 (0.44–3.71)	1.43 (0.39–3.87)	1.70 (0.42–4.93)	3.15 (0.17–15.47)	1.28 (0.33–3.42)	96.43 (0.26–93.88)	1.50 (0.43–3.79)	PDL	0.45 (0.03–2.19)	0.69 (0.03–3.52)	2.38 (0.10–12.61)	0.55 (0.12–7.78)
0.92 (0.44–1.51)	0.85 (0.41–1.61)	1.01 (0.44–2.09)	1.84 (0.15–8.17)	0.75 (0.40–1.22)	49.56 (0.28–97.23)	0.91 (0.44–1.56)	0.78 (0.22–1.96)	QTP	1.75 (0.33–5.19)	5.64 (1.28–16.72)	3.85 (1.92–8.33)
0.88 (0.40–1.62)	0.81 (0.37–1.65)	0.95 (0.42–2.01)	1.80 (0.13–8.36)	0.73 (0.31–1.48)	51.34 (0.26–93.88)	0.87 (0.39–1.68)	0.75 (0.20–1.97)	1.00 (0.49–1.93)	RIS	4.69 (0.73–17.09)	2.50 (0.95–10.0)
0.65 (0.25–1.33)	0.59 (0.24–1.26)	0.69 (0.29–1.47)	1.28 (0.09–5.88)	0.52 (0.24–0.97)	40.79 (0.18–69.97)	0.64 (0.25–1.36)	0.55 (0.13–1.51)	0.73 (0.33–1.46)	0.77 (0.33–1.54)	THY	0.74 (0.25–2.94)
1.83 (1.22–2.75)	1.64 (1.00–3.27)	1.86 (1.03–4.41)	1.37 (0.31–17.97)	1.46 (0.85–2.91)	3.13 (0.63–205.97)	1.79 (1.18–2.97)	1.26 (0.54–3.87)	2.08 (1.45–3.45)	2.17 (1.30–4.00)	2.94 (1.56–6.67)	PBO

■ Treatment □ Response rate, OR (95% CrI) □ All-cause discontinuation, OR (95% CrI)

Comparative Efficacy, Acceptability, and Tolerability of Augmentation Agents in Treatment-Resistant Depression: Systematic Review and Network Meta-Analysis

Xinyu Zhou, PhD; Arun V. Ravindran, PhD; Bin Qin, MD; Cinzia Del Giovane, PhD; Qi Li, PhD; Michael Bauer, PhD; Yiyun Liu, MD; Yiru Fang, PhD; Tricia da Silva, MA; Yuqing Zhang, MD; Liang Fang, PhD; Xiao Wang, MD; and Peng Xie, MD

Zhou, X., et al. 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. J. Clin. Psychiatry



Estrategias antidepresivas posibles cuando falla 1ª línea de tto : Potenciación con Antipsicóticos

¿Qué fármaco elegimos?

- Antipsicóticos de segunda generación

(Nelson and Papakostas, 2009; Papadimitropoulou et al., 2017; Strawbridge et al., 2019; Zhou et al., 2015)

- Litio
- Segundo antidepresivo de una clase diferente
- Hormona tiroidea

- **Aripiprazol**
- **Bexpiprazol**
- **Quetiapina**
- **Risperidona**
- Olanzapina
- Ziprasidona

Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis

Current Medical Research and Opinion

Katerina Papadimitropoulou, Carla Vossen, Andreas Karabis, Christina Donatti & Nicole Kubitz

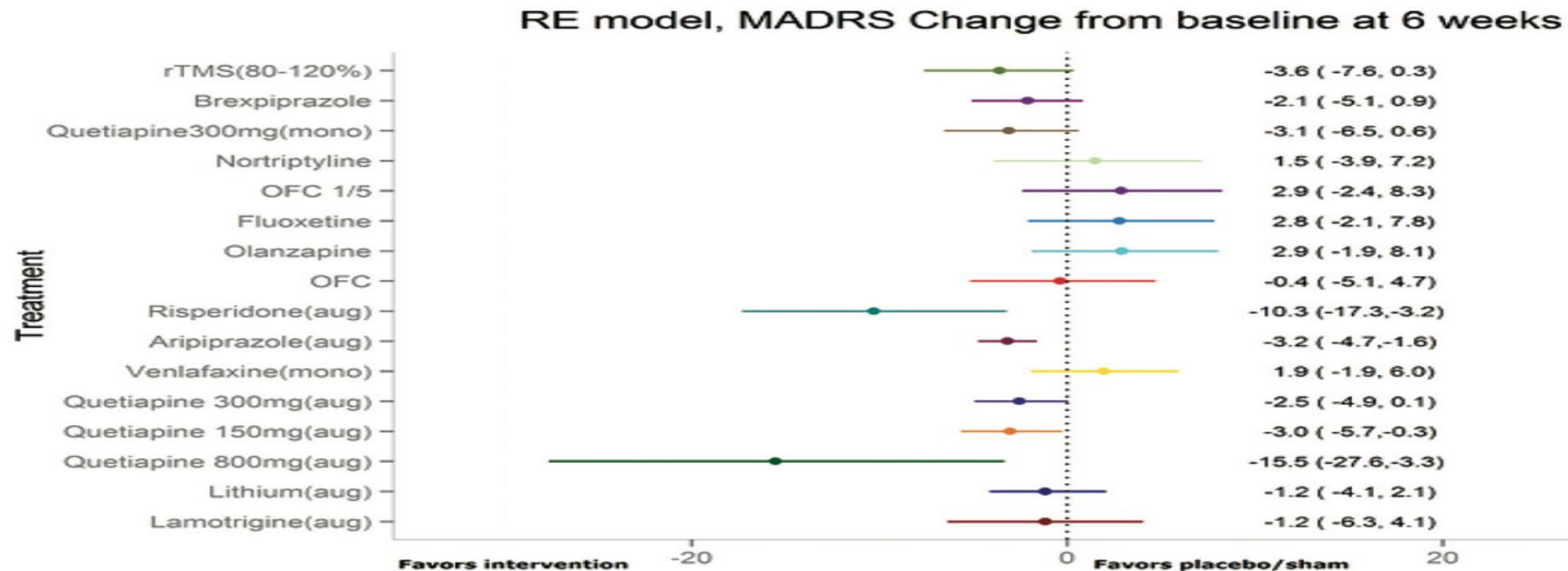


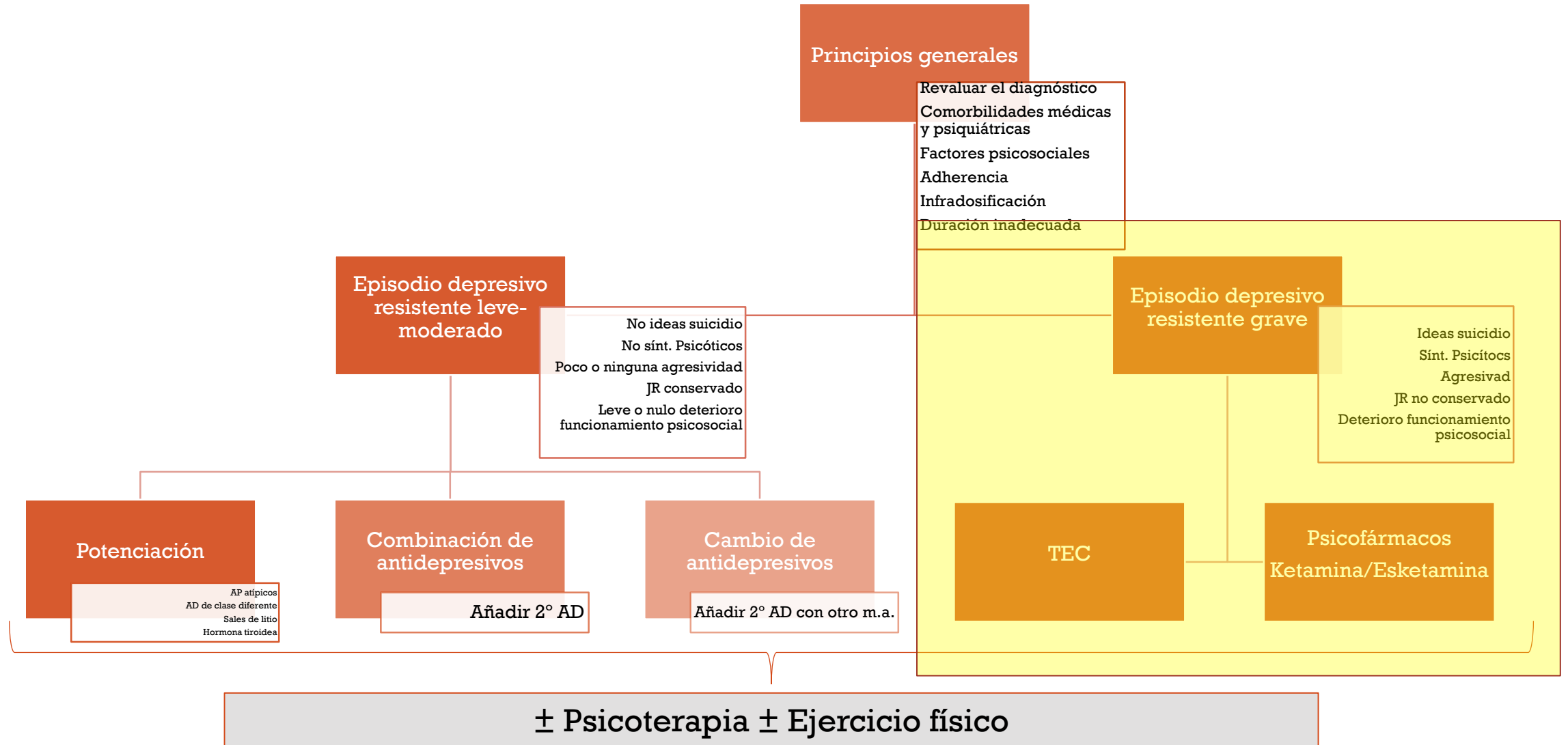
Figure 3. Network meta-analysis results – mean differences in change from baseline at 6 weeks.

RE: random effects; MADRS: Montgomery–Åsberg Depression Rating Scale; rTMS: repetitive Transcranial magnetic stimulation; OFC: Olanzapine/Fluoxetine combination; mono: monotherapy; aug: augmentation.

- Nelson, J.C., Papakostas, G.I., 2009. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatry*
- Papadimitropoulou, K., Vossen, C., Karabis, A., Donatti, C., Kubitz, N., 2017. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 33, 701–711
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Banelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V.L., Taylor, R., Mantingh, T., De Angel, V., Patrick, F., Cleare, A.J., Young, A.H., 2019. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*
- Zhou, X., Ravindran, A. V., Qin, B., Del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., Liu, Y., Fang, Y., Da Silva, T., Zhang, Y., Fang, L., Wang, X., Xie, P., 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*



Tratamiento farmacológico de la Depresión Resistente



Episodio depresivo resistente severo

Definido por:

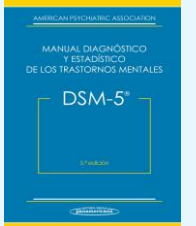
- Ideación o comportamiento suicida
- Síntomas psicóticos
- Agresividad.
- Juicio de realidad alterado
- El deterioro del funcionamiento moderado-grave

Otras formas de “categorizarlo”:

- PHQ-9 ≥ 20
- 8 ó 9 de los 9 síntomas DSM-5

Con frecuencia requieren **hospitalización**

1. **Estado de ánimo deprimido** la mayor parte del día, casi todos los días, según se desprende de la información subjetiva o de la observación por parte de otras personas
2. **Disminución importante del interés o el placer** por todas o casi todas las actividades la mayor parte del día, casi todos los días (como se desprende de la información subjetiva o de la observación).
3. Pérdida importante de **peso** sin hacer dieta o aumento de peso o disminución o aumento del apetito casi todos los días.
4. **Insomnio o hipersomnia** casi todos los días.
5. **Agitación o retraso psicomotor** casi todos los días
6. **Fatiga o pérdida de energía** casi todos los días.
7. **Sentimiento de inutilidad o culpabilidad excesiva** o inapropiada casi todos los días
8. Disminución de la capacidad para pensar o **concentrarse**, o para tomar decisiones, casi todos los días
9. **Pensamientos de muerte recurrentes**



Episodio depresivo severo: elección de psicofármaco

- Para los pacientes con depresión grave, que son resistentes al tratamiento, no existen datos robustos que indiquen que una clase de AD sea superior a otras. Sin embargo, la evidencia limitada sugiere que los **tricíclicos** (Cleare et al., 2015) o los **duales** (Bradley and Lenox-Smith, 2013) pueden ser de elección.

- Un metanálisis de 31 ensayos **comparó venlafaxina con ISRS** (principalmente fluoxetina y paroxetina) en 656 pacientes con depresión grave, como lo indica una puntuación ≥ 30 en la Hamilton. La remisión se produjo con más frecuencia en los pacientes tratados con venlafaxina (razón de posibilidades 1,6; IC del 95%: 1,1-2,2). (Schmitt et al., 2009)

- Un análisis agrupado de 15 ensayos ($n > 1700$ pacientes) comparó **IRSN (duloxetina, milnaciprán y venlafaxina) con ISRS (citalopram, escitalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina)**. En el subgrupo de pacientes hospitalizados ($n = 436$), la remisión se produjo en más pacientes que recibieron IRSN que ISRS (52 frente a 29 por ciento). (Machado et al., 2006)

Journal of Psychopharmacology

<http://jop.sagepub.com/>

Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials

Andrew J Bradley and Alan J Lenox-Smith
J Psychopharmacol 2013 27: 740 originally published online 5 July 2013
DOI: 10.1177/0269881113494937

- Bradley, A.J., Lenox-Smith, A.J., 2013. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J. Psychopharmacol.*
- Machado, M., Iskudjian, M., Ruiz, I., Einarson, T.R., 2006. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1825–1837
- Schmitt, A.B., Bauer, M., Volz, H.P., Moeller, H.J., Jiang, Q., Ninan, P.T., Loeschmann, P.A., 2009. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 329–339.



Episodio depresivo severo: elección de psicofármaco

- Para los pacientes con depresión grave, que son resistentes al tratamiento, no existen datos robustos que indiquen que una clase de AD sea superior a otras. Sin embargo, la evidencia limitada sugiere que los **tricíclicos** (Cleare et al., 2015) o los **duales** (Bradley and Lenox-Smith, 2013) pueden ser de elección.

- **Alternativa razonable** basada en ECA que sugieren que los ADT son más eficaces que otros antidepresivos para pacientes con depresión grave.
- Sin embargo, los ADT se evitan con frecuencia debido a sus mayores peligros para la seguridad (**cardiotoxicidad y letalidad** potencial con sobredosis) y perfiles de efectos secundarios menos favorables.
- Las pruebas que indican que los ADT (en particular la amitriptilina, la clomipramina y la imipramina) son beneficiosos para los pacientes con depresión grave incluyen los siguientes estudios (Cleare et al., 2015)

- Guaiana et al., 2007

- Metanálisis de 104 ECA compara la **amitriptilina con otros antidepresivos** (incluidos otros tricíclicos) en pacientes deprimidos (n> 7400).
- La **respuesta fue más probable** con la amitriptilina que con otros antidepresivos (OR 1,22; IC del 95%: 1,04-1,42) y la **tolerabilidad fue comparable**. Esto fue consistente con el hallazgo de que la respuesta fue más probable con amitriptilina en la muestra total.

- Anderson, 1998

- Metaanálisis de 25 ECA compara **ADT (amitriptilina, clomipramina, desipramina, imipramina y maprotilina) con ISRS (citalopram, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina)** para el tratamiento de la depresión en 1377 pacientes hospitalizados.
- La **mejoría fue mayor** con los ADT que con los ISRS, pero la diferencia clínica fue pequeña y la heterogeneidad entre los estudios fue significativa
- El análisis agrupado encontró que la **interrupción del tratamiento debido a efectos adversos** ocurrió en más pacientes tratados con ADT que con ISRS (14 versus 9 por ciento).



Episodio depresivo severo: abordaje según dianas específicas

Síntoma	Fármaco
Síntomas obsesivos	ISRS (Sertralina), clomipramina, aripiprazol
Astenia, apatía, inhibición	Bupropion, fluoxetina. Estimulantes. Fármacos duales
Catatonía	TEC, Benzodiacepinas
Depresión psicótica	AD + AP
Melancolía	Duales, Litio, ADT
Síntomas somáticos	Duloxetina, Bupropion, Venlafaxina/desvenlafaxina, Melitraceno/flupentixol
Depresión bipolar	Estabilizador (litio, lamotrogina), antipsicóticos atípicos (quetiapina, lurasidona, olanzapina), antidepresivos con precaución nunca en monoterapia
Síntomas cognitivos	vortioxetina
Ansiedad	ISRS, venlafaxina
Síntomas atípicos	IMAOS
Disfunción sexual	Bupropion, agomelatina
Hiporexia/insomnio	Mirtazapina
Dolor	Antidepresivos duales

Episodio depresivo severo: ketamina o esketamina

- Para los pacientes con depresión mayor unipolar severa resistente al tratamiento sin síntomas psicóticos, una **alternativa razonable** a los AD es el **uso limitado a corto plazo de esketamina** (Daly et al., 2018).
- El **inicio de la acción** de la esketamina / ketamina a menudo se produce a las pocas horas de la administración; por tanto, una posible indicación puede ser el **tratamiento a corto plazo de los síntomas depresivos graves** mientras los pacientes esperan el efecto retardado de los antidepresivos estándar concomitantes.
- Puede mejorar rápidamente la depresión, incluidos los síntomas de **ideación suicida**, durante un período de tiempo limitado, siendo un psicofármaco relativamente bien tolerados (Canuso et al., 2018; Strawbridge et al., 2019)
- De forma alternativa, los pacientes pueden beneficiarse del uso a corto plazo de **ketamina intravenosa**: una o dos infusiones por semana durante una a cuatro semanas (McLachlan, 2018; Sanacora et al., 2017)
- Se recomienda que los pacientes que responden a la esketamina o ketamina a corto plazo pasen a un **tratamiento de mantenimiento con antidepresivos, psicoterapia o ambos** (Sanacora et al., 2017).

- Canuso, C.M., Singh, J.B., Fedgchin, M., Alphas, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., Drevets, W.C., 2018. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 175, 620–630.
- Daly, E.J., Singh, J.B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R.C., Thase, M.E., Winokur, A., Van Nueten, L., Manji, H., Drevets, W.C., 2018. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 75, 139–148.
- McLachlan, G., 2018. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ* 363, k5354. Sanacora, G., Frye, M.A., McDonald, W., Mathew, S.J., Turner, M.S., Schatzberg, A.F., Summergrad, P., Nemeroff, C.B., 2017. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*.
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Bandelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V.L., Taylor, R., Mantingh, T., De Angel, V., Patrick, F., Cleare, A.J., Young, A.H., 2019. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*.



TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (TEC)

- El TEC continúa siendo alternativa muy eficaz ante el fracaso de respuesta al tratamiento farmacológico, siendo de primera elección en Depresión resistente. Algunos estudios han obtenido respuestas de hasta un 85% . Síntomas catatónicos, psicóticos
- Su uso es más frecuente en Depresión resistente, aunque no debería ser considerada como la última opción terapéutica, ya que en esos casos su eficacia es menor (sobre el 50%) y también son mayores la tasa y la rapidez de las recaídas.
- Es un tratamiento coste efectivo que sigue siendo infrautilizado.
- El uso de farmacoterapia+ TEC es superior a farmacoterapia solo en depresión resistente.
- Es una técnica segura, con buena tolerancia . No existe ninguna contraindicación absoluta, sí relativas que deben ser evaluadas por los especialistas: Infarto agudo de miocardio, ictus reciente y aneurisma de la aorta abdominal.
- Valorar en cualquier momento del tratamiento de la depresión resistente.



PSICOTERAPIA

- En la depresión resistente, la combinación de la psicoterapia con el tratamiento antidepresivo, es un método bien respaldado, ya que mejora las tasas de remisión y reduce la recaída y la recurrencia a largo plazo.
- Recomendado en todos los momentos del tratamiento
- La experiencia del terapeuta, el tipo de psicoterapia utilizado, el cumplimiento del tratamiento y el número de sesiones, son las principales variables a tener en cuenta
- Las orientaciones psicoterapéuticas que han sido estudiadas en ensayos combinados en el tratamiento de la depresión son la terapia cognitivo conductual, la psicoterapia interpersonal (TIP), el Sistema de análisis cognitivo conductual de psicoterapia (CBASP) y, en menor medida, la psicoterapia psicodinámica



ESTIMULACIÓN MAGNÉTICA TRANSCRANEAL

Originalmente una herramienta de investigación de la función cerebral y en estudios fisiológicos en neuropsiquiatría. Después varios pacientes informaron a los investigadores sobre su mejoría en el estado de ánimo lo que llevó a investigar la EMT para el tratamiento de la depresión

En el año 2008 fue aprobada por la *Food and Drug Administration* (FDA) en el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor

El objetivo es aplicar estimulaciones repetitivas para modular la actividad cortical y estimular el área del cerebro asociada con la regulación del estado de ánimo

Se ha utilizado como una alternativa a la TEC para la depresión. A diferencia de ésta no requiere anestesia y puede aplicar de forma relativamente indolora a pacientes conscientes y se puede utilizar para pacientes ambulatorios o hospitalizados

Aunque no hay suficiente evidencia para su aplicación en la depresión, algún estudio reporta tasas de respuesta del 44-60% y remisiones entre 17%-36% de los pacientes de la muestra

ESTIMULACIÓN CEREBRAL PROFUNDA

Es una técnica de neuromodulación invasiva eficaz en el tratamiento de los síntomas clínicos de trastornos neurológicos y psiquiátricos, como la enfermedad de Parkinson y el Trastorno Obsesivo Compulsivo (TOC)

En la depresión resistente, la selección de dianas se ha basado principalmente en estudios de neuroimagen o en observaciones clínicas de mejora del estado de ánimo después de ECP en TOC

Los criterios de inclusión en estudios que utilizan la ECP en pacientes con DR son la resistencia a un mínimo de cuatro tratamientos antidepresivos diferentes (a dosis correctas y tiempo suficiente), a TEC y a psicoterapia

Las tasas de respuesta son de al menos 50% y con remisiones de al menos 20% en los estudios publicados.



ESTIMULACIÓN DEL NERVIOS VAGO

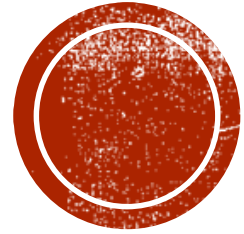
Ha sido aprobado por la FDA para el tratamiento a largo plazo de la depresión resistente

Los estudios efectuados apoyan su eficacia antidepressiva, con respuestas que podrían mantenerse durante meses en un porcentaje elevado de los casos

En un estudio de diseño abierto y no controlado de 2 años de seguimiento realizado por Bajbouj, et al. (2010), se demostró un beneficio clínico del tratamiento con VNS como terapia añadida a la terapia convencional con escasos efectos secundarios en pacientes con depresión resistente de larga duración, lo cual sugiere que existe una mejoría clínica significativa y sostenida para los pacientes que no hayan logrado una respuesta satisfactoria al tratamiento convencional

Es una alternativa bien tolerada y relativamente segura, con efectos adversos leves: cambio voz (50%), tos, disnea, dolor cervical, disfagia, laringitis y parestesias (< 20%)





MODELO DIMENSIONAL EN LA DEPRESIÓN “DIFÍCIL DE TRATAR”

Consenso de expertos

Factores del paciente, del tratamiento y de la enfermedad

CONCEPTO DE DEPRESIÓN DIFÍCIL DE TRATAR

- Se propone como un término “quizá más empático” y “moderno”.
- Difícil pero no imposible, es un reto “resistente”.
- Depresión con una evolución sub-óptima.
- El término reconoce la responsabilidad tanto en el paciente como el clínico “de la resistencia”.
- Término más global y holístico , a largo plazo y que implica individualización del tratamiento e implicar al paciente en la toma de decisiones .
- Pone el objetivo el tratamiento en control óptimo de los síntomas maximizar la funcionalidad y minimizar la carga de enfermedad.

Gaynes B. Assessing the risk factors for difficult-to-treat depression and treatment-resistant depression J Clin Psychiatry 2016. McAllister-Williams RH et al .The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. Journal of Affective Disorders 2020
Journal of Affective Disorders 2020



Review article

The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement

R.H. McAllister-Williams^{a,b,c}, C. Arango^c, P. Blier^d, K. Demyttenaere^e, P. Falkai^f, P. Gorwood^g, M. Hopwood^h, A. Javedⁱ, S. Kasper^l, G.S. Malhi^{k,l,m}, J.C. Soaresⁿ, E. Vieta^o, A.H. Young^p, A. Papadopoulos^q, A.J. Rush^{r,s,t}

^a Northern Centre for Mood Disorders, Newcastle University, UK

^b Cumbria, Northumberland, Tyne and Wear NHS Foundation Trust, Newcastle upon Tyne, UK

^c Department of Child and Adolescent Psychiatry, Institute of Psychiatry and Mental Health, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (ISGM), CIBERSAM, School of Medicine, Universidad Complutense, Madrid, Spain

^d Royal Ottawa Institute of Mental Health Research, University of Ottawa, Canada

^e University Psychiatric Center KU Leuven, Faculty of Medicine KU Leuven, Belgium

^f Clinic for Psychiatry and Psychotherapy, Ludwig Maximilian University, Munich, Germany

^g CIME, Hôpital Sainte-Anne (GHU Paris et Neurosciences), Paris-Descartes University, INSERM U1266, Paris, France

^h University of Melbourne, Melbourne, Australia

ⁱ Faculty of the University of Warwick, UK

^j Department of Psychiatry and Psychotherapy, Medical University of Vienna, Austria

^k The University of Sydney, Faculty of Medicine and Health, Northern Clinical School, Department of Psychiatry, Sydney, New South Wales, Australia

^l Academic Department of Psychiatry, Royal North Shore Hospital, Northern Sydney Local Health District, St Leonards, NSW 2065 Australia

^m CADE Clinic, Royal North Shore Hospital, Northern Sydney Local Health District, St Leonards, NSW 2065 Australia

ⁿ University of Texas Health Science Center, Houston, TX, USA

^o Hospital Clinic, Institute of Neuroscience, University of Barcelona, IDIBAPS, CIBERSAM, Barcelona, Catalonia, Spain

^p Department of Psychological Medicine, Institute of Psychiatry, Psychology and Neuroscience, King's College London & South London and Maudsley NHS Foundation Trust, UK

^q Somerset Partnership NHS Foundation Trust, UK

^r Duke University School of Medicine, Durham, NC, USA

^s Texas Tech University Health Sciences Center, Permian Basin, Midland, TX, USA

^t Duke-NUS Medical School, Singapore



DEFINICIÓN DE NUEVO CONSENSO: DEPRESIÓN QUE CONTINUA CAUSANDO UNA ALTERACIÓN FUNCIONAL A PESAR DE TRATAR SEGÚN LOS TRATAMIENTOS HABITUALES

- Incluye estudio detallado inicial.
- Abordaje multidisciplinar y global para abordar factores de mala evolución y recomendaciones específicas.
- El tratamiento está enfocado a la remisión y el control óptimo de los síntomas.
- Recuperar el óptimo funcionamiento psicosocial y la calidad de vida.
- Toma de decisiones basada en la opinión del paciente e individualizada y en la evidencia científica.
- Contemplar todas las opciones terapéuticas.

McAllister-Williams RH et al . The identification, assessment and management of difficult-to-treat depression: An international consensus statement. *Journal of Affective Disorders* 2020



Modelo tridimensional de Mc Allister et al. para el estudio de la depresión posiblemente resistente teniendo en cuenta el PRN y evolución

Características del paciente

- Tabla de factores de mal pronóstico algunos modificables o no.
- Tener en cuenta a la hora de tratar.
- Rasgos de personalidad: optimismo, dependencia.
- AP: de maltrato, de abuso o de trauma.
- Otros susceptibles de intervención social.

Características de la enfermedad

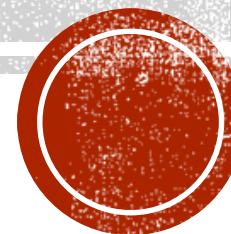
- Síntomas graves.
- Comorbilidad psiquiátrica.
- Comorbilidad somática.
- Evolución remisión- recaída-síntomas residuales.

Historia de los tratamientos

- Psicológico, farmacológico, neurobiológico.
- Tipos de medicamentos.
- Mecanismos de acción.
- Psicoeducación e intervenciones psicosociales .



BIBLIOGRAFÍA



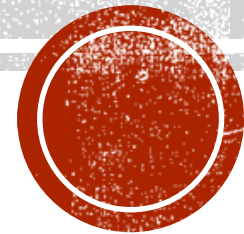
- American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Major Depressive Disorder, Third Edition, 2010.
- Anderson, I.M. 1998. SSRIS versus tricyclic antidepressants in depressed inpatients: A meta-analysis of efficacy and tolerability. *Depress. Anxiety* 7, 11–17
- APA, 2014. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-5a), 5a. ed. Editorial Médica Panamericana, Madrid
- Bauer, M., Dell’Osso, L., Kasper, S., Pitchot, W., Vansvik, E.D., Köhler, J., Jørgensen, L., Montgomery, S.A., 2013. Extended-release quetiapine fumarate (quetiapine XR) monotherapy and quetiapine XR or lithium as add-on to antidepressants in patients with treatment-resistant major depressive disorder. *J. Affect. Disord.* 151, 209–219
- Berlim MT, Fleck MP, Turecki GG. *Current trends in the assessment and somatic treatment of resistant/refractory major depression: An overview. Annals of Medicine 2008*
- Bradley, A.J., Lenox-Smith, A.J., 2013. Does adding noradrenaline reuptake inhibition to selective serotonin reuptake inhibition improve efficacy in patients with depression? A systematic review of meta-analyses and large randomised pragmatic trials. *J. Psychopharmacol.*
- Canuso, C.M., Singh, J.B., Fedgchin, M., Alphs, L., Lane, R., Lim, P., Pinter, C., Hough, D., Sanacora, G., Manji, H., Drevets, W.C., 2018. Efficacy and safety of intranasal esketamine for the rapid reduction of symptoms of depression and suicidality in patients at imminent risk for suicide: Results of a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am. J. Psychiatry* 175, 620–630.
- Cleare, A. et al. 2015. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: A revision of the 2008 British Association for Psychopharmacology guidelines. *J. Psychopharmacol*
- Connolly, K.R., Thase, M.E., 2011. If at first you don’t succeed a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs.*
- Daly, E.J., Singh, J.B., Fedgchin, M., Cooper, K., Lim, P., Shelton, R.C., Thase, M.E., Winokur, A., Van Nueten, L., Manji, H., Drevets, W.C., 2018. Efficacy and safety of intranasal esketamine adjunctive to oral antidepressant therapy in treatment-resistant depression: A randomized clinical trial. *JAMA Psychiatry* 75, 139–148.
- Fang, Y., Yuan, C., Xu, Y., Chen, J., Wu, Z., Cao, L., Yi, Z., Hong, W., Wang, Y., Jiang, K., Cui, X., Calabrese, J.R., Gao, K., 2011. A pilot study of the efficacy and safety of paroxetine augmented with risperidone, valproate, buspirone, trazodone, or thyroid hormone in adult chinese patients with treatment-resistant major depression. *J. Clin. Psychopharmacol.* 31, 638–642.
- Goh KK et al, Therapeutic Strategies for Treatment-resistant Depression: State of the Art and Future Perspectives. *Current Pharmaceutical Design 2020*
- Guaiana, G., Barbui, C., Hotopf, M., 2007. Amitriptyline for depression. *Cochrane Database Syst. Rev*
- Guía CADE
- Hansen, R.A., Dusetzina, S.B., Ellis, A.R., Stürmer, T., Farley, J.F., Gaynes, B.N., 2012. Risk of adverse events in treatment-resistant depression: Propensity-score-matched comparison of antidepressant augment and switch strategies. *Gen. Hosp. Psychiatry* 34, 192–200.
- Henssler, J., Bschor, T., Baethge, C., 2016. Combining antidepressants in acute treatment of depression: A meta-analysis of 38 studies including 4511 patients. *Can. J. Psychiatry* 61, 29–43
- Hirschfeld, R.M.A., Montgomery, S.A., Aguglia, E., Amore, M., Delgado, P.L., Gastpar, M., Hawley, C., Kasper, S., Linden, M., Massana, J., Mendlewicz, J., Möller, H.J., Nemeroff, C.B., Saiz, J., Such, P., Torta, R., Versiani, M., 2002. Partial response and nonresponse to antidepressant therapy: Current approaches and treatment options. *J. Clin. Psychiatry* 63, 826–837
- Kennedy SH, Lam RW, McIntyre RS, et al. Canadian Network for Mood and Anxiety Treatments (CANMAT) 2016 Clinical Guidelines for the Management of Adults with Major Depressive Disorder: Section 3. Pharmacological Treatments. *Can J Psychiatry* 2016; 61:540.
- Kini, V., Michael Ho, P., 2018. Interventions to Improve Medication Adherence: A Review. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.*
- Machado, M., Iskedjian, M., Ruiz, I., Einarson, T.R., 2006. Remission, dropouts, and adverse drug reaction rates in major depressive disorder: A meta-analysis of head-to-head trials. *Curr. Med. Res. Opin.* 22, 1825–1837
- Malhi GS, Adams D, Porter R, et al. Clinical practice recommendations for depression. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 2009; :8.
- Malhi, G.S., Mann, J.J., 2018. Depression. *Lancet*
- McLachlan, G., 2018. Treatment resistant depression: what are the options? *BMJ* 363, k5354.



- Sanacora, G., Frye, M.A., McDonald, W., Mathew, S.J., Turner, M.S., Schatzberg, A.F., Summergrad, P., Nemeroff, C.B., 2017. A consensus statement on the use of ketamine in the treatment of mood disorders. *JAMA Psychiatry*.
- Mohamed et al., 2017. Effect of Antidepressant Switching vs Augmentation on Remission Among Patients With Major Depressive Disorder Unresponsive to Antidepressant Treatment. *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* 318, 132–145
- Mrazek DA et al. *A review of the clinical, economic, and societal burden of treatment-resistant depression: 1996-2013. Psychiatr Serv* 2014
- Navío Acosta M, Péres-Solá V. *Libro Blanco de la Depresión y el Suicidio 2020*
- Nelson, J.C., Papakostas, G.I., 2009. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: A meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatry*
- NICE. National Institute for Health & Clinical Excellence. The Treatment and Management of Depression in Adults. National Clinical Practice Guideline 90, 2010.
- Papadimitropoulou, K., Vossen, C., Karabis, A., Donatti, C., Kubitz, N., 2017. Comparative efficacy and tolerability of pharmacological and somatic interventions in adult patients with treatment-resistant depression: a systematic review and network meta-analysis. *Curr. Med. Res. Opin.* 33, 701–711
- Parikh, Rajesh & Lebowitz, Barry. (2004). Current perspectives in the management of treatment-resistant depression. *Dialogues in clinical neuroscience.* 6. 53-60. (ALGORITMO)
- Pérez Sola, V., Puigdemont, D., Mora, L., Álvarez, P., De Diego, F.J., 2019. Depresión mayor unipolar y resistencia al tratamiento, in: *Depresiones Bipolares y Unipolares. Qué Hacer En Los Pacientes Que No Responden Suficientemente a Los Tratamientos Habituales.* Editorial Médica Panamericana, pp. 13–32.
- Ruhé, H.G., Huyser, J., Swinkels, J.A., Schene, A.H., 2006. Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder: A systematic review
- Rush, A.J., Warden, D., Wisniewski, S.R., Fava, M., Trivedi, M.H., Gaynes, B.N., Nierenberg, A.A., 2009. STAR*D. *CNS Drugs* 23, 627–647.
- Russell JM et al *The cost consequences of treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry* 2004
- Saiz-Ruiz J, Saiz-Gonzalez MD *La Depresión Refractaria, Revista Cerebro y Mente, 2008*
- Schmitt, A.B., Bauer, M., Volz, H.P., Moeller, H.J., Jiang, Q., Ninan, P.T., Loeschmann, P.A., 2009. Differential effects of venlafaxine in the treatment of major depressive disorder according to baseline severity. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 259, 329–339.
- Souery D et al, *Treatment-resistant depression. J Clin Psychiatry* 2006
- Spijker J, Nolen WA. An algorithm for the pharmacological treatment of depression. *Acta Psychiatr Scand* 2010; 121:180.
- Strawbridge, R., Carter, B., Marwood, L., Bandelow, B., Tsapekos, D., Nikolova, V.L., Taylor, R., Mantingh, T., De Angel, V., Patrick, F., Cleare, A.J., Young, A.H., 2019. Augmentation therapies for treatment-resistant depression: Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Psychiatry*
- Taylor, D., Barnes, T., Young, A., 2018. *The Maudsley Prescribing Guidelines in Psychiatry*, 13th ed.
- Thase, M., Connolly, R., 2020. Unipolar depression in adults: Choosing treatment for resistant depression. UpToDate
- Trivedi M.H. Et al. 2006. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: Implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry* 163, 28–40.
- Wisniewski, S.R., Fava, M., Trivedi, M.H., Thase, M.E., Warden, D., Niederehe, G., Friedman, E.S., Biggs, M.M., Sackeim, H.A., Shores-Wilson, K., McGrath, P.J., Lavori, P.W., Miyahara, S., Rush, A.J., 2007. Acceptability of second-step treatments to depressed outpatients: A STAR*D report. *Am. J. Psychiatry* 164, 753–760.
- Zhou, X., Ravindran, A. V., Qin, B., Del Giovane, C., Li, Q., Bauer, M., Liu, Y., Fang, Y., Da Silva, T., Zhang, Y., Fang, L., Wang, X., Xie, P., 2015. Comparative efficacy, acceptability, and tolerability of augmentation agents in treatment-resistant depression: Systematic review and network meta-analysis. *J. Clin. Psychiatry*



CONCLUSIONES



CONCLUSIONES

- La depresión resistente sigue siendo un concepto amplio y difícil de estandarizar. Su concepto más moderno incluye un gradiente de resistencia y un concepto global, multifactorial que incluye al paciente en la toma de decisiones.
- Supone un gran problema de salud pública con enorme morbi-mortalidad y más riesgo de suicidio y carga económica.
- Se define depresión resistente, en general como aquella en la que han fallado dos o más antidepresivos distintos a dosis y tiempo adecuado.
- La prescripción debe basarse en la evidencia disponible, elección del paciente, respuesta previa personal y familiar y valoración global del caso.
- El abordaje de la depresión resistente exige un primer paso de valoración del caso y descartar falsas resistencias.
- El manejo de la depresión resistente puede clasificarse según la gravedad. Es preferible, en principio la monoterapia
- La optimización se valorar ajustando dosis y tiempo si ha habido respuesta.



CONCLUSIONES

- La combinación de antidepresivos exige valorar interacciones y efectos secundarios y combinar mecanismos de acción complementarios
- El cambio de antidepresivos está indicado a uno de otro mecanismo de acción.
- La potenciación incluye añadir otro fármaco no AD. Existe evidencia en el uso de antipsicóticos, litio y Hormona tiroidea,
- Sigue existiendo controversia en que abordaje es mejor por lo que hay barajar las opciones individualizadas según guías clínicas
- El TEC es eficaz y seguro y puede valorarse en cualquier momento del tto
- Otras opciones como la esketamina tienen buenos resultados en casos graves por su mecanismo de acción rápido y seguridad.





Interpsiquis 2021

XXII Congreso Virtual Internacional de
Psiquiatría, Psicología y Salud Mental

XXII Edición del 24 de mayo al 4 de junio | #interpsiquis2021

 [Twttear #interpsiquis2021](#)



 **Comunidad de Madrid**



UNIVERSIDAD
COMPLUTENSE
MADRID

**GRACIAS POR SU
ATENCIÓN**

msaiz03@ucm.es

